

Aus dem Hygiene-Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vergleichende in vivo Untersuchungen über die antibakterielle Wirksamkeit von Cefotiam, Cefamandol und Cefotaxim

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

JOCHEN DIEFENBACH

aus Wuppertal

1980

Aus dem Hygiene-Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vergleichende in vivo Untersuchungen
über die antibakterielle Wirksam-
keit von Cefotiam, Cefamandol
und Cefotaxim

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Jochen Diefenbach
aus Wuppertal

1 9 8 0

Dekan:

Prof.H.Themann

1. Berichterstatter: Prof.Dr.W.Ritzerfeld

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Bösenberg

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1980



Aus dem Hygiene - Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent: Prof. Dr. W. Ritzerfeld

Korreferent: Prof. Dr. H. Bösenberg

Vergleichende in vivo Untersuchungen über die antibakterielle Wirksamkeit von Cefotiam, Cefamandol und Cefotaxim

Jochen Diefenbach

Die antibakterielle keimreduzierende Wirksamkeit der Cephalosporinderivate Cefotiam, Cefamandol und Cefotaxim wurde anhand der experimentellen akuten E.coli Pyelonephritis entsprechend dem von PRAT. entwickelten Infektionsmodell untersucht. Insgesamt wurden 130 Albinoratten vom Stamm Wistag 46 operiert und infiziert. Je 28 Tiere wurden mit Cefotiam, Cefamandol und Cefotaxim in einer Dosierung von 3×100 mg/kg Körpergewicht 3 Tage lang behandelt. 48 Ratten dienten als Kontrolle. Die überlebenden Ratten (je 22 pro Gruppe) wurden am 7. Tag nach Infektion getötet und sezziert. Die kulturelle bakteriologische Verarbeitung und Auswertung der Nieren und Urine schlossen sich an. Alle 3 Antibiotika haben eine hochsignifikante keimreduzierende Wirkung in Bezug auf die Kontrollgruppe. Untereinander bestanden nach dem Wilcoxon-Test keine Unterschiede. Auch die geometrischen Mittelwerte der Keimzahlen ließen nennenswerte Differenzen nicht erkennen. Die Ergebnisse der bakteriologischen und statistischen Auswertung wurden in Diagrammen und Tabellen festgehalten.

Tag der Promotion: 22.12.1980

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	1
Literatur	
Allgemeines über Cephalosporine	3
Cefamandol	8
Cefctiam	12
Cefotaxim	15
Pyelonephritis	19
Eigene Untersuchungen	
Material	24
Versuchsablauf	24
Operation	25
Infektion	26
Therapie	27
Sektion	27
Bakteriologische Untersuchungen	29
Herstellung der Keimsuspension	29
Keimzahlenbestimmung in Niere und Urin	30
Identitätsnachweis	31
MHK-Bestimmung	31
Eigene Ergebnisse	
Klinik und makroskopische patholo- gische anatomische Befunde	33
Bakteriologische Auswertung	34
Signifikanzbestimmung	51
Diskussion	53
Zusammenfassung	55
Literaturverzeichnis	56
Dank an den Referenten	77
Lebenslauf	78



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552206_0021

EINLEITUNG

Seit der Entdeckung der Antibiotika konnten bakterielle Infektionen als Todesursache entscheidend zurückgedrängt werden. Die anfängliche Euphorie erfuhr jedoch einen Dämpfer durch die bald einsetzende Resistenzentwicklung der Mikroorganismen. Zwar entwickelte die pharmazeutische Industrie neue Chemotherapeutika und wirksamere Modifikationen der bekannten, aber fast parallel dazu traten sogenannte Problemkeime mit primären und/oder sek. Resistenzen in den Vordergrund, so daß zum Beispiel das Institut Gelsenkirchen über 65 Stämme gramnegativer Bakterienarten verfügt, die durch 14 Antibiotika nicht oder kaum noch angreifbar sind (75).

Hierfür zeichnen - neben unzureichender Medikamenteneinnahme durch den Patienten - in besonderem Maße chronische Infektionen der Atemwege, der Nieren und der ableitenden Harnwege verantwortlich, deren Ursache (Nikotinabusus, Silikose, Deformierung der ableitenden Harnwege, Zystennieren) nicht beseitigt werden kann: die notwendige rezidivierende Antibiotikatherapie provoziert eine Resistenzentwicklung.

Nicht jedes neu entwickelte Chemotherapeutikum stellt auch einen therapeutischen Fortschritt dar. Deshalb hat es sich bewährt, Neuentwicklungen in vitro und in vivo mit bekannten älteren Substanzen zu vergleichen.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb das neue von der Firma Ciba-Geigy vorgestellte Cefotiam an Hand der akuten experimentellen Pylonephritis der Ratte

mit Cephalosporinen der 3. (Cefamandol) und der 4. Generation (Cefotaxim) verglichen.

Nachdem in vitro Untersuchungen eine gewisse Überlegenheit des Cefotiam gegen Cefamandol erbrachten, sollte durch in vivo Untersuchungen überprüft werden, ob das Medikament in der Lage ist, eine signifikant stärker keimreduzierende Wirkung als eines der beiden anderen Medikamente zu entfalten (14).

Cephalosporine

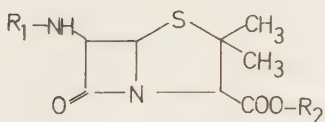
Nach der Entdeckung des Penicillins als bakterizides Stoffwechselprodukt von Schimmelpilzen wurden diese systematisch auf ihre Wirksamkeit erforscht. 1945 wurden 3 Stoffe isoliert, die von *Cephalosporium acremonium* gebildet wurden, und die ein dem Penicillin vergleichbares Wirkungsspektrum aufwiesen.

Chemische Untersuchungen identifizierten das zunächst als Cephalosporin N bezeichnete Antibiotikum als Penicillinderivat und das Cephalosporin P als der Fusidinsäure verwandtes Steroid.

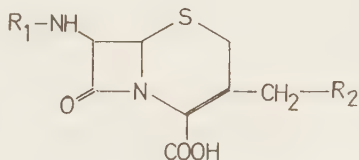
Der 3. Stoff wurde 1955 als 7-D-2-Aminoadipyl-(6)-amino-cephalosporansäure aufgeklärt und stellte das erste Antibiotikum der Cephalosporinklasse dar.

Wegen der chemischen Verwandtschaft zu den Penicillinen wird es mit diesen unter der Bezeichnung β -Lactamring-Antibiotika zusammengefaßt.

Abb. 1: Grundstruktur Penicilline/Cephalosporine



Penicilline



Cephalosporine

Beide Stoffgruppen werden durch β -Lactamasen angegriffen, wobei Cephalosporine zwar die Penicillinasebildung anregen, jedoch selbst weitgehend Penicillinase-fest sind. Sie werden durch andere β -Lactamasen - auch als Cephalosporinasen bezeichnet - inaktiviert.

β -Lactamring-Antibiotika haben folgende Gruppeneigenschaften:

1. primäre Bakterizidie
2. höchste Wirkungsintensität gegenüber grampositiven Keimen
3. Beschränkung der Wirkung auf proliferierende Keime
4. kurze lag-Phase bis zum Wirkungseintritt
5. langsame Resistenzentwicklung bei primär empfindlichen Keimen
6. Keine primäre Toxizität gegenüber Makroorganismen (107)

Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung der Zellwandsynthese von Bakterien durch Blockierung von Transpeptidierungsreaktionen im Bereich der inneren Zellwand bzw. der Zytoplasmamembran. Da die betroffenen Transpeptidasen zum Aufbau der aus N-Acetylglucosamin-1,4-N-Acetylmuraminsäuretetrapeptiden bestehenden Polymere bakterienspezifisch sind und bei Makroorganismen nicht vorkommen, wirken die β -Lactamring-Antibiotika selektiv parasitotrop.

Die Wirkstärke der β -Lactamringantibiotika hängt im wesentlichen von 3 Faktoren ab:

1. Penetrationsfähigkeit und -geschwindigkeit durch die Bakterienzellwand

2. β -Lactamasefestigkeit
3. Intensität der Wirkung beim Eingriff in die Zellwandsynthese der Mikroorganismen.

Es besteht eine direkte Korrelation zwischen diesen Wirkmechanismen und der MHK (108).

Ihr Wirkungsspektrum umfaßt

1. grampositive Kokken - nur mäßig empfindlich sind Enterokokken
2. grampositive Stäbchen
3. gramnegative Kokken
4. gramnegative Bakterien - mit Ausnahme von *Proteus* (Indol-positiv), *Pseudomonas aeruginosa*, der beweglichen Formen von *Enterobacter* und *Pasteurella*
5. Treponemen (107)

Die Weiterentwicklung führte über die sogenannte 2. Generation mit z.B. Cefazolin hin zu den oralen Cephalospor. (Cefalexin, Cefradin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefatrizin) und der 3. Generation der Cephalosporine, die durch Cefuroxim, Cefoxitin und Cefamandol repräsentiert werden und deren Hauptvorteil in einer weitgehenden β -Lactamasefestigkeit besteht.

Gleichzeitig konnte die Wirksamkeit der Cephalosporine gesteigert und im gramnegativen Bereich erweitert werden.

So ist Cefuroxim besonders gut wirksam auf A- und B-Streptokokken, Gonokokken und Meningokokken.

Cefamandol wirkt sehr gut auf *Enterobacter*-Arten, *Salmonella*-Arten, sowie auf Staphylokokken (auch bei Oxacillin und Cefalothin-Resistenz).

Besonders stark wirken beide auf *Hämophilus influenzae*. Cefoxitin wirkt besser bei *E.coli* und *Proteus mirabilis* sowie darüber hinaus auf *Proteus vulgaris*, *P.rettgeri*, *P.morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Providencia* u.a.

Die *Haemophilus*-, Staphylokokken- und Streptokokken-Wirksamkeit ist schwächer als die von Cefamandol und Cefuroxim.

Völlig resistent bei allen sind *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Mykobakterien.

Einen weiteren Fortschritt im gramnegativen Bereich bringt das jüngst auf dem Markt erschienene Cefotaxim, das insbesondere in vitro durch sehr niedrige MHK-Werte bei z.B. *E.coli* und indolpositiven *Proteus*-arten überzeugt. Außerdem hat Cefotaxim auch als 1. Cephalosporin eine Wirkung auf *Pseudomonas*, die dem Ticarcillin vergleichbar ist (96).

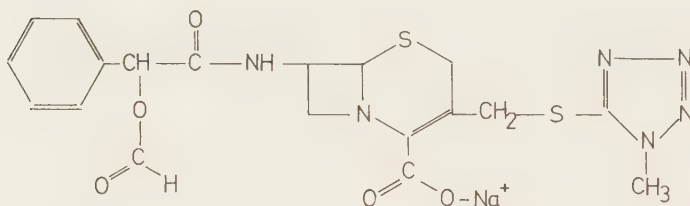
Bezüglich der Nebenwirkungen von Cephalosporinen ist insbesondere die Nephrotoxizität des Cefaloridins zu beachten. Initialsymptome sind Proteinurie, Zylinderurie, und Mikrohämaturie. Die Antibiotikadosierung muß bei allen Cephalosporinen einer evtl. Nierenfunktionseinschränkung angepaßt werden. Kombination mit anderen potentiell nephrotoxischen Wirkstoffen wie Furosemid und Gentamycin muß Ausnahmefällen vorbehalten bleiben. Im übrigen sind lokale Reaktionen (z.B. Thrombophlebitiden bei i.v. Gabe), allergische Reaktionen mit Urtikaria, Dermatitis, Serumkrankheit

und anaphylaktische Reaktionen beschrieben worden.
Es ist darauf zu achten, daß in 5-10 % von Penicillinallergie eine Parallelallergie für Cephalosporine besteht. Auch Störungen des hämatopoetischen Systems (reversible Leukopenie und Eosinophilie, evtl. falsch positiver Coombs-Test) wurden beobachtet.

Cefamandol

Cefamandol ist ein bereits bewährtes, parenterales, halbsynthetisches Cephalosporin der "sogenannten 3. Generation" mit folgender Strukturformel

Abb. 2



Es liegt in Form des Cefamol-Nafat als trockene kristalline Substanz vor, die stabiler ist (Haltbarkeit bei Raumtemperatur 2 Jahre) als das amorphe Cefamandol-Natrium. Das zur Therapie hergestellte Cefamandolnafat enthält pro Mol einen Zusatz von 0.27 mol Natriumkarbonat, so daß es bei Lösung in Wasser schnell zu Cefamandol hydrolisiert wird.

Dieses wird nach i.v. Injektion zu 50-74 % an Serumalbumine gebunden (29/70/51).

Die empfohlene Dosis beträgt 50-150 mg/kg KG. Hierdurch werden Serumspitzenkonzentrationen von 147-240 mcg/ml erreicht (60/70). Die Serumhalbwertszeit beträgt 27-72 Minuten (3/60). Cefamandol wird nicht metabolisiert, sondern als aktive Substanz glomerulär filtriert und tubulär sezerniert, wodurch es zu ca. 80 % binnen 8 Stunden im Urin Nierengesunder ausgeschieden wird.

Entsprechend hohe Harnkonzentrationen werden erreicht (750 mcg/ml nach i.v. Gabe von 1 g Cefamandol) (29/60). Auch im Niereninterstitium werden bezogen auf das Serum deutlich erhöhte Cefamandolspiegel gefunden (21).

Daraus erklärt sich die gute Wirksamkeit von Cefamandol auf Infektionen von Niere und ableitenden Harnwegen, andererseits aber auch die Kumulation bei gestörter Nierenfunktion (34/2).

Obwohl Cefamandol nur zu einem kleinen Prozentsatz mit den Faeces ausgeschieden wird, wurde von einigen Autoren sehr hohe Wirkstoffspiegel in der Galle gemessen (87). Bei der Messung der Diffusionsrate von Cefamandol in Knochen, Haut und Muskulatur (70) ließen sich hohe Spiegel besonders in Cutis und Fascie nachweisen. Auch im Herzmuskelgewebe wurden in Relation zu anderen Cephalosporinen (der 2. Generation) erhöhte Wirkstoffspiegel gefunden. Eine Liquorgängigkeit besteht nur bei entzündeten Meningen.

Das antimikrobielle Wirkspektrum von Cefamandol ist bei grampositiven Kokken dem Cephalothin vergleichbar und somit den beiden anderen Cephalothinen (Cefuroxim und Cefoxitin) der 3. Generation deutlich überlegen (22/90).

Auch Penicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* sind Cefamandol-empfindlich. Nur *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus*) ist für Cefamandol wie für alle anderen Cephalosporine resistent (59/90/22). Bei den *Enterobacteriaceae* ist Cefamandol von den neuen Cephalosporinen am wirksamsten gegen *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* und *Salmonellen*. Ein Teil der Stämme von *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus rettgeri* und *Providencia* ist Cefamandol-sensibel (90), wobei sich jedoch insbesondere Gentamycin resistente

Klebsiellenstämme als ebenfalls Cefamandol resistent herausstellten (63).

Gegen *Serratia*, *Proteus vulgaris* und *Proteus morganii* ist Cefoxitin dem Cefamandol deutlich überlegen (90/53/22/29). Gegen *Haemophilus influenzae* hat Cefamandol eine dem Cefuroxim vergleichbar hohe Effektivität (59/22/29/90).

Auch Neisserien werden erfaßt (22). Gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist Cefamandol wie alle anderen Cephalosporine bis auf Cefotaxim unwirksam.

Die Cephalosporin-typischen Nebenwirkungen wurden bereits beschrieben. Im Vergleich zu Cephaloridin sind Nephrotoxizität und lokale Reaktionen bei Cefamandol deutlich gemindert. Vorübergehende Anstiege von SGOT, SGPT und aP sind voll reversibel nach Absetzen des Medikamentes.

Die Indikationen zu Cefamandol-Therapie sind aus dem oben beschriebenen unschwer abzuleiten. Abgesehen von durch Cefamandol-sensible (Testung) Erreger hervorgerufene Infektionen der Atemwege, der Harn- und Geschlechtsorgane, der Knochen und Gelenke, der Haut und Weichteilgewebe, der Gallenwege, des Blutes (Sepsis) und bei Peritonitis hat sich Cefamandol bei der Infektionsprophylaxe bei Operationen am offenen Herzen bewährt (104).

Auch bei schweren Infektionen mit noch unbekanntem Erreger kann es besonders in Kombination mit anderen Antibiotika (Aminoglykoside, Azlozillin) angewandt werden. Zur Behandlung von Meningitiden sollte es wegen der eingeschränkten Liquorgängigkeit nur in Ausnahmefällen herangezogen werden.

Auf Grund der geringen Nebenwirkungen und des großen

antimikrobiellen Wirkspektrums ist Cefamandol insbesondere auch bei Neugeborenen und Kleinkindern unbedingt einzusetzen (4).

In einer klinischen Studie bei 31 Patienten im Alter von 16-78 Jahren aus dem Fachgebiet der Hals-Nasen-Ohren Heilkunde fand sich eine ausgezeichnete Wirksamkeit von Cefamandol. Nur in 2 Fällen sprach die Infektion auf die Therapie nicht an. Die Nebenwirkungen entsprachen den vorbeschriebenen (24).

44 urologische Patienten wurden mit Cefamandol behandelt. In allen Fällen konnte die klinische Symptomatik beseitigt werden. Bei 41 Patienten war der Primärkeim nicht mehr nachweisbar. 3 Patienten entwickelten ein Rezidiv, 8 Patienten eine Reinfektion mit einem neuen Keim (48).

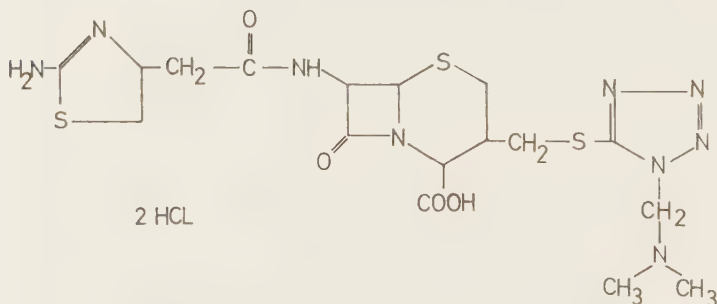
Andere Autoren berichteten über 21 Fälle von Weichteilinfektionen mit Lymphangitis und Lymphadenitis, Phlegmonen im Gesichts- und Kopfbereich, Abszessen und Peritonitiden, die bis auf 2 Fälle von kotiger Peritonitis bei Dickdarmperforation wegen Karzinom sämtlich gut auf eine Therapie mit 3x3 g Cefamandol/24 Std., über 5 Tage ansprachen (102).

Des weiteren wurde eine prospektive multizentrische Studie an 696 Patienten von 85 chirurg. und internistischen Intensivpflegestationen durchgeführt. 534 Patienten wurden allein mit Cefamandol behandelt. Bei 68,2 % wurde ein Therapieerfolg verzeichnet, in 10,1 % lag ein Mißerfolg vor und bei 21,7 % der Kranken konnte man sich nicht zu einem Therapieurteil entschließen. 162 Patienten wurden mit einer Kombination von Cefamandol und Tobramycin behandelt. In 50 % war ein Therapieerfolg, in 17,7 % ein Mißerfolg zu verzeichnen. In 33,1 % wurde hier kein abschließendes Urteil abgegeben (40).

Cefotiam

Cefotiam ist ein neues parenterales Cephalosporinderivat, das von der Firma Ciba-Geigy vorgestellt wird. Einem Großteil der folgenden Ausführungen liegt ein Gutachten der o.g. Firma zu Grunde, das in deren Laboratorien erstellt wurde. Hierbei ging es primär um den direkten Vergleich mit den Cephalosporinen der 3. Generation unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Wirkung des Cefazolin als Repräsentant der 2. Generation. Die chemische Bezeichnung lautet 7 β -2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido -3- 1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl thio methyl ceph-3-em-4-carboxylic acid dihydrochlorid entsprechend der folgenden Strukturformel:

Abb. 3:



Es liegt als blasses, weiß-gelbliches geruchloses kristallines Pulver vor, das sich leicht in Wasser löst.

In gelöstem Zustand ist es bei pH 7,4 ausreichend stabil mit einer Halbwertszeit von 32 Std. in menschlichem Serum und 20 Std. in Phosphat-Puffer.

Die Bindung an menschliche Serumproteine beträgt - vergleichbar dem Cefoxitin - nur etwa 40 %, an Rattenproteine nur weniger als 20 %.

Erste pharmakokinetische Untersuchungen im Tiermodell zeigen vergleichend zu Cefuroxim in etwa gleich hohe Serumspitzenkonzentrationen bei jedoch deutlich kürzerer Serumhalbwertszeit des Cefotiam.

Ca. 64 % der Substanz werden in 24 Stunden nach einmaliger Gabe über die Nieren ausgeschieden (76,5 % bei Cefuroxim). Es wird praktisch nicht metabolisiert. Vergleichende Untersuchungen der Konzentrationen von Cefotiam und Cefuroxim im Nierengewebe von Ratten zeigten für Cefotiam 4 x niedrigere Spiegel. Liquorgängigkeit besteht wie bei den anderen Cephalosporinen nur im Rahmen einer Meningitis.

Prüfungen der β -Lactamase-Festigkeit erbrachten eine deutliche Überlegenheit des Cefoxitin. Aber auch Cefamandol und Cefuroxim waren größtenteils stabiler.

Die Testung der Penetrationsfähigkeit durch die äußere Bakterienwand und der antibiotischen Aktivität am Ziel ergaben hingegen Vorteile für Cefotiam.

Bei der Überprüfung der antimikrobiellen in vitro-Wirksamkeit an Hand des Vergleichs der minimalen Hemmkonzentration zeigte sich folgendes:

Gegen grampositive Kokken war die Aktivität der von Cefuroxim und Cefamandol vergleichbar, wobei alle 3 dem Cefoxitin um 1-3 Verdünnungsstufen überlegen waren. Alle getesteten Cephalosporinderivate hatten keinen Effekt auf Enterokokken.

Gegen *N.gonorrhoeae* erwies sich Cefotiam als aktivste Substanz. Gegen *Haemophilus* schien es - dem Cefamandol vergleichbar - Cefoxitin und Cefazolin gering überlegen, Cefuroxim dagegen leicht unterlegen.

Gegen Listerien war Cefotiam aktiver als Cefuroxim und Cefoxitin und leicht weniger aktiv als Cefazolin. Gegen mehrere Stämme von *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella sp.*, *Proteus stuartii*, *Serratia marcescens* und andere indol-positive sowie -negative Stämme von *Proteus* zeigte Cefotiam durchweg eine 2-10fache Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen getesteten Cephalosporinen. Wie die anderen hatte es jedoch keinen Effekt auf *Pseudomonas* und auf mehrere Stämme von *E.cloacae*.

In vivo Versuche an Mäusen ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich grampositiver Infektionen. Bei gramnegativen Infektionen war im direkten Vergleich folgendes zu verzeichnen:

Überlegenheit gegen Cefuroxim in 60 %,
Unterlegenheit in 7 % (27 Infektionen)
Überlegenheit gegen Cefoxitin in 58 %,
Unterlegenheit in 26 % (31 Infektionen)
Überlegenheit gegen Cefamandol in 75 %,
Unterlegenheit nicht zu verzeichnen
(27 Infektionen).

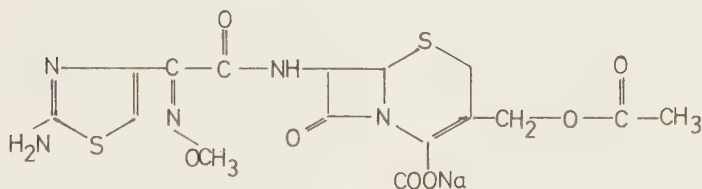
Am Modell der akuten *E.coli*-Pyelonephritis durch Einspritzen von Keimsuspension in die Nierenrinde wurde Cefotiam ebenfalls mit Cefuroxim verglichen. Nach Applikation therapeutischer Antibiotikagaben für 6 Tage erreichten beide Medikamente in Bezug auf die Kontrollgruppe eine signifikante Keimreduktion. Prima vista schien Cefuroxim etwas günstiger zu wirken; die Differenz war jedoch nicht signifikant.

Cefotaxim

Erste bakteriologische und klinische Erfahrungen mit dieser Substanz veranlaßten mehrere Untersucher von einer weiteren, 4. Generation der halbsynthetischen Cephalosporine zu sprechen (75/63/93/64).

Es liegt als Cefotaxim-Natrium in der folgenden Struktur vor:

Abb. 4:



Cefotaxim ist ein gelblich-weißes, geruchloses Pulver und gut wasserlöslich. In gelöster Form besteht bei kühler Aufbewahrung eine Haltbarkeit von ca. 24 Std. 0,12 Std. nach Injektion von 2,0 g Cefotaxim wurden Serumkonzentrationen von 167,1 µg/ml gemessen, nach 1 g iv Spitzenkonzentrationen von 105 µg (23). Die Serumhalbwertszeit betrug 1,2 Std. und verlängerte sich, wie bei anderen Cephalosporinen, bei gestörter Nierenfunktion. Bei Zusatz von Lidocain ist auch eine intramuskuläre Applikation praktikabel. Die Proteinbindung beträgt 35-40 % (23).

Im Gegensatz zu z.B. Cefamandol wird Cefotaxim beim Menschen zu ca. 20 %, bei der Ratte sogar zu 60 % metabolisiert (13).

Das Desacetylderivat mit deutlich geringerer antibakterieller Aktivität wird ebenso wie die Muttersubstanz größtenteils im Urin ausgeschieden (zusammen 80 %).

Hierbei handelt es sich wie beim Cefamandol um eine glomeruläre Filtration und gleichzeitige tubuläre Sekretion. Nephrotoxizität geringen Ausmaßes konnte erst bei 30facher Normaldosierung im Tierversuch beobachtet werden. Auch Kombinationen mit Aminoglykosiden oder Furosemid ergaben keinen Anhalt für additive Toxizität.

Wie bei Cefamandol sind vereinzelt reversible Erhöhungen der Transaminasen zu verzeichnen. Im übrigen entsprechen die Nebenwirkungen den im Abschnitt Cephalosporine geschilderten.

Erste Untersuchungen zeigen eine gute Diffusion von Cefotaxim in Sputum, Pleuraexudat, Urin, Prostata, Pericard, Galle, Knochen, Peritonealexsudat und Wundsekret. Liquorgängigkeit besteht wie bei anderen Cephalosporinen nur im Rahmen von Meningitiden. Dann werden allerdings therapeutische Spiegel erreicht.

Das antimikrobielle Wirkspektrum wurde erneut bei den gramnegativen Problemkeimen verbessert. Erstmals entwickelt mit Cefotaxim ein Cephalosporin eine therapeutisch relevante Wirkung gegen *Pseudomonas*, die der des Ticarcillin vergleichbar und ca 4 mal stärker als die von Carbenicillin ist (31/63/96).

Es ist in vitro um ein vielfaches stärker wirksam als die Cephalosporine der 3. Generation gegen *E.coli*, Indol-positive und -negative *Proteus*stämme, *Klebsiellen*, *Citrobacter*, *Enterobacter* und *Serratia* (97/31). Die gegen Staphylokokken entwickelte Aktivität ist stärker als die von Cefoxitin, jedoch schwächer als die von Cefamandol und Cefuroxim. Bei Streptokokken

bestehen keine nennenswerten Unterschiede. Enterokokken zeigen auch bei Cefotaxim geringe Empfindlichkeit (28). Einige Autoren kommen zu dem Schluß, daß Cefotaxim das potenteste derzeit zur Verfügung stehende β -Lactam-Antibiotikum sei.

Die Indikation zur Cefotaximtherapie entspricht der von Cefamandol. Insbesondere in Verbindung mit Azlocillin oder Aminoglykosiden kann bei Septikämien mit noch unbekanntem Erreger fast das gesamte pathogene Spektrum von Mikroorganismen abgedeckt werden.

In einer urologischen Klinik wurden 170 Patienten mit täglichen Cefotaxim-Dosen von 1 g/2 g bzw. 4 g für 5 oder 10 Tagen unter Überprüfung von Pyurie und Bakturie behandelt. Bezüglich der Pyurie fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Bakturie konnte durch 4 g Cefotaxim für 5 Tage besser beeinflusst werden als durch 1 oder 2 g für 10 Tage. Unter dieser Therapie wurde im 61 % Keimfreiheit nach 5 Tagen erreicht (47). Ein Autor empfiehlt entsprechend seinen Erfahrungen mit Cefotaxim im Vergleich mit Cefoxitin und Gentamycin bei Harnwegserkrankungen eine Dosierung von 2 x 1 g Cefotaxim i.m. bei weniger schweren Infektionen (58).

Weitere 59 Patienten eines gemischten Klientels wurden mit Cefotaxim therapiert. Hiervon hatten 32 Harnwegsinfekte, 17 tiefe Atemwegsinfekte, 4 Haut-Weichteilinfektionen, 3 Osteomyelitis, 2 eine Gallenwegs-entzündung und 1 eine bakterielle Endocarditis. Die isolierten Keime waren trotz 50prozentiger Resistenz gegen Cephalothin, 21 % Resistenz gegen Gentamycin und 32 % Resistenz gegen Cefuroxim alle Cefotaximsensibel. Therapeutisch war nur bei 9 Patienten ein Mißerfolg zu verzeichnen. An Nebenwirkungen ergaben sich bei 4 Patienten ein allergisches Exanthem, ein

Patient entwickelte eine Thrombophlebitis, ein Patient zeigte eine leichte Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen, einer eine Transaminasenerhöhung, einer eine Eosinophilie und Leukopenie und ein weiterer eine isolierte Eosinophilie (15).

Andere Untersucher berichteten Vergleichbares.

Bei 52 Patienten zeigten nur 2 (1 Pseudomonas-Pyelonephritis und 1 Fall von Typhus) keine Reaktion auf Cefotaxim.

Bei 4 Patienten mußte die Therapie wegen allergischer Erscheinungen abgebrochen werden (94).

In einer Kinderklinik wurden 10 Neugeborene, 14 Säuglinge und 29 Kinder bis 12 Jahre, die an schweren Infektionen litten, mit Cefotaxim, teilweise in Kombination mit Amikacin, Gentamycin oder Penicillin behandelt.

Ein Neugeborenes starb trotz Therapie, und bei nur einem Patienten der älteren Gruppen versagte Cefotaxim.

Gravierende Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen (68).

Pyelonephritis

Die Pyelonephritis ist wohl die häufigste Form der Nierenentzündung und dürfte zahlenmäßig alle anderen Nierenerkrankungen zusammen übertreffen.

Dennoch stellten bisher Glomerulonephritiden mit 52 % gegenüber 21 % Pyelonephritiden den größten Anteil der dialysierten Patienten. Dieses Verhältnis verschiebt sich jedoch mit zunehmendem Eintrittsalter in die Dialyse, so daß der Anteil an Glomerulonephritiden im Jahr 1978 nur noch 32,26 % betrug (EDTA Reg. Committee London). Die hohe Morbidität ist auch daran abzulesen, daß sich bei 1.000 Obduktionen einer Kopenhagener Klinik in 15 % pyelonephritische Narben nachweisen ließen.

Bei 3.607 Obduktionen waren in 5,6 % Pyelonephritiden die Todesursache (88).

In einem anderen patholog. Institut fanden sich in 4,6 % von 33.000 Autopsien Pyelonephritiden, wobei nur solche Fälle berücksichtigt wurden, bei denen die Pyelonephritis einen wichtigen autopsischen Befund darstellten (88). Die Pyelonephritis wird (26) definiert als primär meist herdförmige, später konfluierende bakteriell bedingte, entzündliche Erkrankung der Nieren mit fakultativer Beteiligung der harnableitenden Wege. Diese Entzündung befällt zunächst Interstitium und Kanälchensystem, ergreift sekundär auch Gefäße und Glomerula der Nieren und führt früher oder später zu typischen morphologischen Bildern und funktionellen Ausfällen.

Auffällig ist die unterschiedliche Verteilung der Pyelonephritis in Bezug auf Alter und Geschlecht. Bis zum

3. Lebensjahr, d.h. in der "Wickelperiode" besteht eine deutliche Häufung der Pyelonephritis, wobei Mädchen ca. 3 x häufiger betroffen sind als Jungen.

Auch nach der Geschlechtsreife bis etwa zum 6. Lebensjahrzehnt sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer. Von diesem Zeitpunkt an stellen Männer den deutlich größeren Anteil.

Diese Geschlechtsverteilung wird hauptsächlich auf anatomische Unterschiede zurückgeführt. In der Säuglingsperiode prädisponiert die kurze Urethra zur Keimaszension insbesondere bei Mädchen. Aber auch bei geschlechtsreifen Frauen scheint es auf dieser Basis insbesondere im Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr zur Infektion zu kommen (27). Einen weiteren begünstigenden Faktor stellen Schwangerschaften dar (s.u.). Die Bevorzugung des Mannes im höheren Alter korreliert eindeutig mit der Obstruktion durch Prostataadenome (82).

Unabhängig vom Geschlecht spielen mechanische und funktionelle Störungen im Bereich der ableitenden Harnwege eine erhebliche Rolle bei der Genese der Pyelonephritis. Einmal handelt es sich um Genitaltumoren, Entzündungen im kleinen Becken, Descensus. Ferner kommen in Frage Mißbildungen, wie Hydronephrose und Hydroureter, Nierendysplasie, Nierendystonie, Hufeisenniere, Zystennieren u.a. (88). Bezüglich der funktionellen Störungen ist der vesikoureterale Reflux, die Querschnittslähmung und die Schwangerschaft mit einer Atonie der ableitenden Harnwege zu nennen.

Die Aszension über das Hohlräumssystem ist der häufigste Infektionsweg bei der Entstehung der Pyleonephritis. Die Beteiligung des Hohlraumsystems ist aber keineswegs "conditio sine qua non", vielmehr kann die In-

fektion auch rein hämatogen oder kombiniert ascendierend hämatogen erfolgen. Die lymphogene Entstehung der Pyelonephritis ist bisher nicht bewiesen (26).

Entscheidend für das Eintreten einer Infektion ist einerseits die oben beschriebene Vorschädigung von Niere und/oder ableitenden Harnwegen und andererseits das Vorliegen von prädisponierenden Faktoren wie z.B. Diabetes mellitus, Gicht, chronischer Phenazentinabusus, essentielle Hypertonie, Laxantienabusus (Hypokaliämie) und Immundefekte (27).

Die pathogenen Keime bei Pyelonephritis entstammen fast ausnahmslos dem Intestinum (80).

Das Hygiene Institut Münster isolierte 1975 in den untersuchten Urinen Keime mit folgender prozentualer Verteilung: E.coli 41 %, Proteus 17 %, Pseudomonas 6 %, Enterobacter/Klebsiellen 10 %, Enterokokken 18 %, vergrünende Streptokokken 5 %, Staphylococcus aureus 2 %, sonstige 1 % (17).

1977 verschoben sich die Anteile folgendermaßen (persönliche Mitteilung von Ritzerfeld): E.coli 43 %, Proteus 16 %, Pseudomonas 7 %, Enterobacter/Klebsiellen 11 %, Enterokokken 17 %, vergrünende Streptokokken 2 %, Staphylococcus aureus 4 %, sonstige 1 %.

In einer Kinderklinik fanden sich bei 171 Kindern mit einer chron. Harnwegsinfektion 63 % E.coli, 13 % Proteus, 11 % Enterokokken, 5 % Staphylococcus albus, 3 % Klebsiellen, 3 % Pseudomonas und 1 % Streptokokken. Die Therapie ist zu unterteilen in die Behandlung der akuten, in die der akut exazerbierten chronischen, der chronischen Pyelonephritis und in die Therapie von persistierenden Bakteriurien. Einigkeit besteht darin, akute Pyelonephritiden und akute Exazerbationen nach Abnahme von Kulturmaterial mit Breitbandantibiotika anzubehandeln und gegebenenfalls entsprechend dem Resistogramm weiterzubehandeln.

Bei der Auswahl der Antibiotika ist auf deren Pharmakokinetik im Nierengewebe und die Anreicherung im Urin zu achten. Es bieten sich Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfafurazol und Nitrofurantoin an (18/33).

Möglichst sind Obstruktionen zu beseitigen und Risikofaktoren auszuschalten.

Die weitere Therapie hängt weitgehend davon ab, ob zugrunde liegende Faktoren zu beseitigen sind. Ist dies möglich, ist nach Beseitigung einer Obstruktion z.B. eine weitere Therapie nicht notwendig. Es genügen Urinkontrollen für ca. 6 Monate. Handelt es sich um eine rezidivierende Bakteriurie geschlechtsreifer Frauen, ist die abendliche Einnahme von Nitrofurantoin evtl. nur postcoital im Sinne einer Chemoprophylaxe zu erwägen.

Ist die Obstruktion nicht oder nicht völlig zu beseitigen, muß für diesen Krankheitstyp nach einer wirksamen Initialtherapie eine längerfristige Reinfektionsprophylaxe über Monate durchgeführt werden, wofür sich vor allem Substanzen mit günstiger Hohlraumkonzentration anbieten (27).

Die größten therapeutischen Schwierigkeiten bieten schwere nicht obstruktive Pyelonephritiden, als interstitielle Nephropathien mit und ohne bekannte Ursache und mit und ohne Harnwegsinfektion bezeichnet (55). Hier hat sich eine konsequente Chemotherapie um fast jeden Preis nicht bewährt, da rezidivierende Infektionen selten dauerhaft verhindert werden können; meist liegt eine von Bakterien unabhängige Grunderkrankung vor, welche ohne zusätzliche Keimbesiedlung des Harntraktes zum progredienten Verlust von funktionstüchtigem Nierengewebe führt. Es ist daher von Fall zu Fall abzuwägen, ob dem Patienten durch eine

Chemotherapie nicht unter Umständen mehr geschadet als genützt werden kann (27/55).

Dies trifft jedoch nur für das Erwachsenenalter zu, Bei Kindern konnten in einer 10-Jahresstudie Harnwegsinfektionen durch regelmäßige Einnahme von Nitrofurantoin oder Cotrimoxazol so günstig beeinflußt werden, daß eine Kontrollgruppe ohne Chemoprophylaxe nach 6 Monaten ebenfalls behandelt wurde, da eine Fortsetzung des Versuchs ärztlich nicht vertretbar schien (38).

Eigene Untersuchungen

Material:

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die drei oben beschriebenen Cephalosporine Cefamandol, Cefotaxim und Cefotiam in ihrer keimhemmenden Effizienz in vivo bei der experimentellen E.coli-Pyelonephritis der Ratte zu vergleichen.

Die Antibiotika wurden von den pharmazeutischen Firmen zur Verfügung gestellt: Cefamandol (Mandokef^R) von E. Lilly GmbH, Cefotaxim (Claforan^R) von der Hoechst AG und Cefotiam (noch nicht im Handel) von der Ciba-Geigy GmbH.

Als Versuchstiere dienten weibliche Albinoratten des Stammes Br. 46-Wistar II mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 195 g. Sie wurden vor und nach Infektion unter identischen Bedingungen gemeinsam gepflegt und therapiert.

Infektionserreger war ein Stamm der Spezies E.Coli des serologischen Typs O4 : H5.

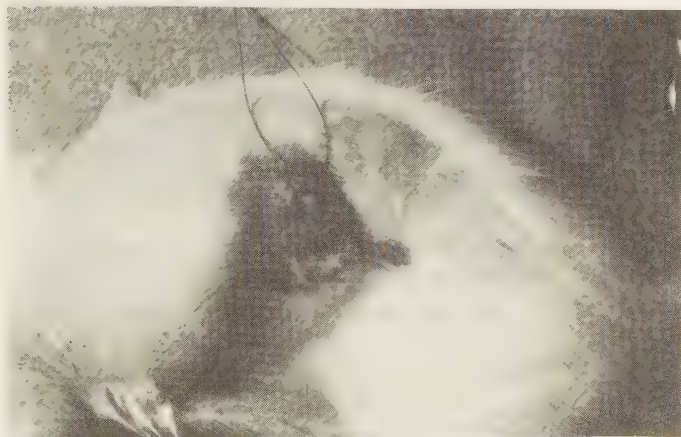
Versuchsablauf:

130 Ratten wurden in 2 Gruppen à 30 und in 2 Gruppen à 35 Tieren in 4 aufeinander folgenden Wochen infiziert und therapiert. Die Gruppen setzten sich aus je 7 Tieren der 3 Therapiegruppen und 2 x 9 und 2 x 15 Kontrolltieren zusammen. Es überlebten je 22 Tiere aus allen 4 Gruppen, die in die statistische Auswertung eingingen. Infektion und Therapie wurden entsprechend dem von PRAT et al. entwickelten Modell der experimentellen Pyelonephritis durchgeführt und werden im folgenden detailliert beschrieben.

Operation:

Die Ratten wurden zunächst gewogen, gekennzeichnet und bekamen 25 mg Pentbarbital-Natrium pro kg Körpergewicht intramuskulär injiziert. Nach Rasur und Desinfektion des Operationsfeldes mit Jodtinktur folgte die Eröffnung der Bauchhöhle durch einen Pararectalschnitt unterhalb des linken Rippenbogens. Der in diesem Bereich unschwer darstellbare Ureter wurde luxiert, ca. 1 cm distal des Nierenhilus mit einem Catgutfaden unter Schonung der begleitenden Gefäße angeschlungen und anschließend wieder in die Peritonealhöhle reponiert.

Abb. 5: Angeschlungener Ureter vor Reposition



Der Faden wurde sodann doppelläufig durch Peritoneum, paravertebrale Muskelschichten, subcutanes Fettgewebe und Haut nach außen geführt und über einem Kunststoffschlauch so verknotet, daß der angeschlungene Ureter an der inneren Bauchdecke fixiert und somit komprimiert wurde, um einen Urinabfluß aus der li. Niere

sicher zu verhindern. Nach schichtweisem Wundverschluß durch Prolene-Einzelknopfnähte erfolgte neuerliche Desinfektion mit Jodtinktur.

Abb. 6: Ratte nach Wundverschluß mit Ureterunterbindung



Ca. 4 Std. später konnte die Ureterligatur nach Durchtrennung des Catgutfadens vorsichtig beseitigt werden. Nach Ablauf einer weiteren Stunde erfolgte die Infektion.

Infektion

Hierzu wurde eine Knopfkanüle ins äußere Urethraostium eingeführt, dieses anschließend schonend manuell komprimiert, um einen Reflux nach außen zu verhindern, und sodann 1 ml einer definierten, frisch zubereiteten Keimsuspension (Herstellung s.u.) durch die Urethra in die Blase instilliert.

Bei dieser Manipulation kam es vereinzelt zu Schleimhautläsionen der Urethra - kenntlich am Blutausfluß aus dem Ostium -, die unweigerlich binnen 24 Std. unter Ausbildung einer Sepsis ad finem führten. Das vorzeitige Entleeren der Harnblase konnte durch Kompression der Urethra für ca. 20 Minuten verhindert werden. Während dieser Zeit förderte leichte Massage des Unterbauches den bei Ratten natürlichen Reflux in die Ureteren bis zum Nierenbecken. Nach Entfernung der Urethrakompression erfolgte bei der Rückverlegung in die Käfige die zufallsmäßige Zuordnung der Tiere zu der Kontrollgruppe oder einer der 3 Therapiegruppen, so daß nach weiteren 6 Stunden mit der Medikation begonnen werden konnte.

Therapie:

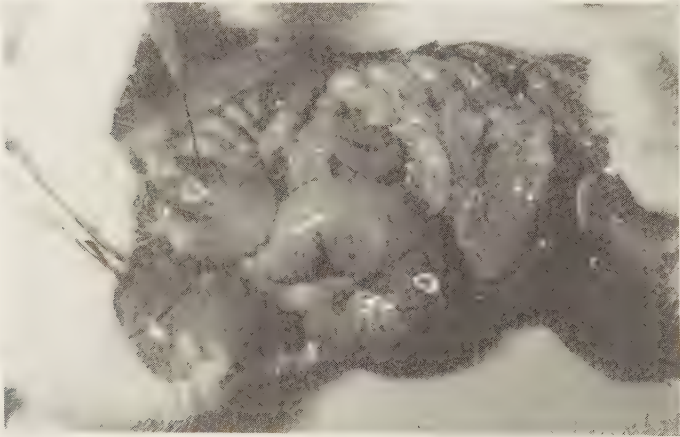
6 Stunden nach Infektion beginnend bekamen alle Therapie-Tiere in 8 Stunden Intervallen insgesamt 10 mal 100 mg des jeweiligen Cephalosporinderivates pro kg Körpergewicht intramuskulär in den Oberschenkel der linken Extremität injiziert. Die hierzu hergestellte Konzentration der Antibiotikallösung betrug 20 mg/ml. Nach der letzten Medikation folgte ein therapiefreies Intervall von 56 Stunden. Kontrolltiere wurden während des gesamten Zeitraumes nicht behandelt. Am 7. Tag schließlich wurden die Ratten getötet und sezziert.

Sektion:

Unter einer Evipan-Na Narkose bekamen die Ratten nach erneuter Abklemmung der Urethra je 2 mg Furosemid injiziert.

Sobald die Harnblase deutlich tastbar war, konnte die Bauchhöhle durch einen Medianschnitt von der Symphyse bis zum Sternum eröffnet werden.

Abb. 7: Punktion der Harnblase



Nach steriler Punktion der meist prall gefüllten Harnblase wurde zunächst die rechte, dann die linke Niere dargestellt, unter Entfernung des perirenal Fettgewebes steril entnommen und in bereitgestellten sterilen Petrischalen deponiert.

Abb. 8: Abzeßbedeckte li. Niere in situ.



Es erfolgte die Eröffnung des Zwerchfells zur Darstellung des Herzens, das zwecks Gewinnung von Blut - zum späteren Identitätsnachweis der nachgewiesenen Keime - punktiert und anschließend zur sicheren Tötung der Tiere durch einen Schnitt großflächig eröffnet wurde.

Bakteriologische Untersuchungen:

1. Herstellung der Keimsuspension zur Infektion

Am Tag vor Infektion wurde ein reingezüchteter Stamm *E.coli* der serologischen Kennzeichnung 04 : H5 auf Schrägagar überimpft, 18 Stunden bei 37° C bebrütet und anschließend mit steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt. Gleichmäßige Verteilung der Keime in der Suspension konnte durch ca. 20 minütiges Schütteln in einem Erlenmeyerkolben mit

Glasperlen erreicht werden. Zur Bestimmung der enthaltenen Keimzahl/ml wurden 0,5 ml der Suspension zunächst mit Methylenblau 3 % 20 Minuten gefärbt, anschließend mit 0,5 ml Citratblut, dessen Erythrozytenzahl bekannt war, versetzt und weitere 10 Minuten stehen gelassen. Die erneut aufgeschüttelte Mischung wurde auf einem Objektträger ausgestrichen und nach Lufttrocknung unter dem Mikroskop beurteilt; d.h. Erythrozyten und Keime wurden jeweils in 10 Gesichtsfeldern ausgezählt und somit ihr Verhältnis zueinander bestimmt.

Da sich die zu ermittelnde Keimzahl zur zuvor bestimmten definierten Erythrozytenzahl verhält wie die unter dem Mikroskop ausgezählte Keimzahl zur gleichzeitig gezählten Erythrozytenzahl, gilt

$$\text{Millionen Keime/mm}^3 = \frac{\text{Erythrozyten definiert Keime gezählt}}{\text{Erythrozyten gezählt}}$$

Entsprechend dem ermittelten Wert wurde die Suspension verdünnt, bis die erforderliche Keimzahl von $1,5 \times 10^9/\text{ml}$ erreicht war.

2. Keimzahlbestimmungen in Niere und Urin

Die Nieren wurden entsprechend ihrem Gewicht in der 9-fachen Menge physiologischer Kochsalzlösung homogenisiert. Vom Homogenisat, das eine Konzentration von 1 : 10 besaß, wurden weitere Verdünnungen (1 : 100, 1 : 1000, und 1 : 10000) erstellt. 0,1 ml der 1 : 10 Verdünnung wurden auf Blutagarplatten, je 0,1 ml der übrigen Verdünnung auf Endoagarplatten gleichmäßig ausgestrichen.

Ebenso wurde mit dem Urin verfahren, wobei unter Verzicht auf die 1 : 10 Verdünnung 0,1 ml unverdünnten Harnes auf Blutagar ausgestrichen wurde.

Zum Ausschluß von primären Verunreinigungen der Kochsalzlösung oder der Platten wurden Blut- und Endoagarplatten mit der verwandten sterilen Kochsalzlösung beimpft und gleichzeitig mit den übrigen Platten 20 Stunden bei 37° C bebrütet.

Bei der anschließenden Keimzählung fanden nur solche Keime Berücksichtigung, die ein für E.coli typisches Wachstum zeigten.

3. Identitätsnachweis

Zum Nachweis, daß die angezüchteten Keime serologisch identisch mit den aus Nierengewebe und Urine angezüchtet sind, wird das vor Tötung der Ratten gewonnene Blut abgesert und das Serum auf einem Objektträger mit Keimen der frischen Gewebs- bzw. Urin-Kulturen vermischt. Auf weiteren Objektträgern wurde ebenso mit den zur Infektion verwandten und zum Ausschluß einer Spontanagglutination mit physiologischer Kochsalzlösung verfahren.

Eine deutlich sichtbare Agglutination bewies die Zugehörigkeit der Keime zum vorgegebenen Stamm.

4. Bestimmung der MHK (Minimale Hemmkonzentration)

Wie der Name bereits sagt, handelt es sich bei dieser in vitro Untersuchung um die Bestimmung der geringsten notwendigen Menge eines Antibiotikums, die in der Lage ist, das Wachstum einer definierten Keimmenge zu verhindern.

Hierzu werden fallende Antibiotikakonzentrationen in 1 ml Mueller-Hinton-Bouillon gelöst und anschließend ca. 3×10^6 Keime, in diesem Falle E.coli zugegeben. Nach einer Bebrütungszeit von 24 Std. wird das Reagenzglas gewertet, in dem eine dem Keimwachstum entsprechende Trübung zu verzeichnen ist.

Die MHK Werte lagen in den eigenen Versuchen bei

0,4	µg/für Cefotiam
0,8	µg/für Cefamandol
0,05	µg/für Cefotaxim

Eigene Ergebnisse

1. Klinik und makroskopische pathologisch anatomische Befunde.

Bereits in den ersten Stunden nach Infektion, noch vor der ersten Therapie verstarben 13 Tiere, von denen die meisten bereits direkt nach Infektion dadurch aufgefalle waren, daß sie nach Lösen der Urethrakompression blutigen Urin entleert hatten. Hier waren bei der Infektion offensichtlich Läsionen gesetzt worden, die zu einer Sepsis führten. Diese vorzeitig verendeten Tiere wurden in der obigen Schilderung des Versuchsablaufes den Kontrolltieren zugerechnet. Zum Zeitpunkt der ersten Therapie wirkten alle Tiere mehr oder weniger krank. Sie ließen die sonst übliche Lebhaftigkeit vermissen und saßen mit gestäubtem Fell in ihren Käfigen. Teilweise waren typische Schüttelfröste zu beobachten. In der Folgezeit waren deutliche Unterschiede zwischen therapierten und nicht therapierten Ratten zu verzeichnen. Bis auf je 6 Tiere der 3 Therapiegruppen, die sämtlich innerhalb der ersten 36 Stunden nach Infektion eingingen, erholten sich die therapierten Ratten bis zum Sektionstag derart, daß sie klinisch gesund wirkten. Im Gegensatz hierzu erschienen die nicht therapierten Tiere zu einem erheblichen Anteil bis zum Schluß schwer krank. 8 Kontrolltiere verstarben ebenfalls innerhalb der ersten 36 Stunden nach Infektion, die übrigen 5 verendeten in den folgenden Tagen.

Auch bei der Sektion zeigten sich deutliche Unterschiede. Bei mehreren Kontrolltieren fielen bei Eröffnung des Abdomes der blasse meteoristisch geblähte Darm auf. Bei mehr als 50 % von ihnen waren die Nieren makroskopisch verändert und zeigten teilweise groß-

flächige Abszesse,

Abb. 9: linke u. rechte Niere eines Kontrolltieres
mit Abszessen bedeckt



teilweise aber auch eine auffällige lehmgelbe Verfärbung der gesamten Oberfläche. Die linken Nieren waren deutlich stärker betroffen als die rechten.

Die beschriebenen Veränderungen fanden sich - allerdings in geringerem Ausmaß - auch bei etwa 15 % der therapierten Tiere.

Bakteriologische Auswertung:

Im folgenden werden die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen tabellarisch aufgeführt und durch Grafiken veranschaulicht. Tabelle 1-4 zeigen die absoluten Keimzahlen von *E.coli* pro g Nierengewebe bzw. pro ml Urin der 4 Gruppen.

Tabelle 1: E.coli-Keimzahlen der Kontrollgruppe

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	9×10^3	$2,7 \times 10^5$	1×10^4
2	$5,7 \times 10^5$	2×10^4	$1,3 \times 10^7$
3	$> 10^8$	2×10^5	$2,6 \times 10^4$
4	$> 10^8$	$> 10^8$	$6,5 \times 10^6$
5	$> 10^8$	$2,7 \times 10^7$	$1,6 \times 10^6$
6	$6,3 \times 10^4$	1×10^3	$1,3 \times 10^4$
7	$> 10^8$	$4,3 \times 10^6$	3×10^7
8	$1,6 \times 10^6$	1×10^3	$1,3 \times 10^6$
9	4×10^5	1×10^3	7×10^5
10	2×10^3	1×10^3	8×10^1
11	3×10^4	$2,2 \times 10^6$	4×10^3
12	$> 10^8$	$1,7 \times 10^7$	$> 10^8$
13	$5,5 \times 10^7$	$> 10^8$	$> 10^8$
14	$5,3 \times 10^2$	2×10^4	1×10^3
15	8×10^2	3×10^2	$5,2 \times 10^1$
16	$1,1 \times 10^7$	$> 10^8$	9×10^6
17	$9,9 \times 10^6$	$2,8 \times 10^7$	3×10^6
18	$1,3 \times 10^3$	$1,7 \times 10^3$	1×10^5
19	$4,1 \times 10^6$	$5,9 \times 10^5$	$9,8 \times 10^5$
20	6×10^3	8×10^2	1×10^1
21	2×10^3	1×10^3	2×10^1
22	2×10^2	8×10^2	4×10^3

Tabelle 2: E.Coli-Keimzahlen der Cefotiamgruppe

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	1 x 10 ³	1 x 10 ²	0
2	1 x 10 ⁵	1 x 10 ²	3 x 10 ⁴
3	1 x 10 ³	4 x 10 ²	1,1 x 10 ²
4	3 x 10 ³	2 x 10 ³	1 x 10 ¹
5	4 x 10 ²	2 x 10 ²	2 x 10 ¹
6	4 x 10 ²	3 x 10 ²	4 x 10 ¹
7	2 x 10 ³	1 x 10 ²	1 x 10 ¹
8	1,2 x 10 ³	2 x 10 ²	4 x 10 ¹
9	1,2 x 10 ³	1,9 x 10 ³	3 x 10 ¹
10	4 x 10 ⁴	2,4 x 10 ⁴	1,8 x 10 ⁵
11	0	0	0
12	5,4 x 10 ⁴	2 x 10 ⁴	2,6 x 10 ⁴
13	3 x 10 ²	1 x 10 ³	0
14	3 x 10 ³	1,2 x 10 ⁴	3 x 10 ⁴
15	6,1 x 10 ³	6,3 x 10 ³	1,8 x 10 ²
16	1 x 10 ³	2 x 10 ⁴	1 x 10 ¹
17	8 x 10 ²	6 x 10 ³	0
18	2 x 10 ²	6 x 10 ²	0
19	3 x 10 ³	8 x 10 ²	0
20	1 x 10 ³	3 x 10 ²	0
21	4 x 10 ²	7 x 10 ²	5,7 x 10 ¹
22	1 x 10 ²	3 x 10 ²	3 x 10 ³

Tabelle 3: E.Coli-Keimzahlen der Cefamandolgruppe

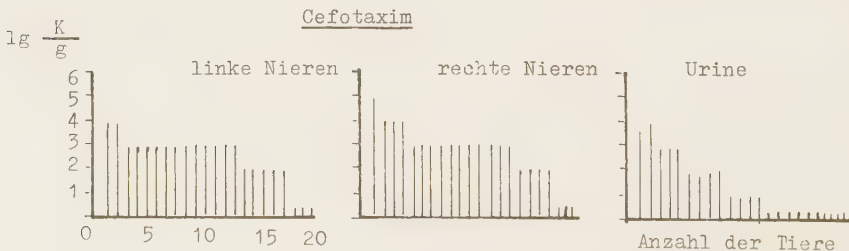
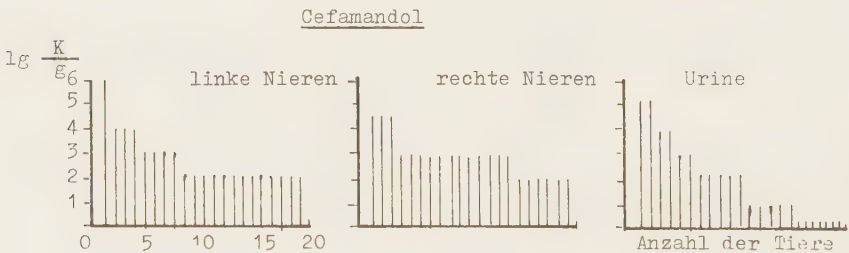
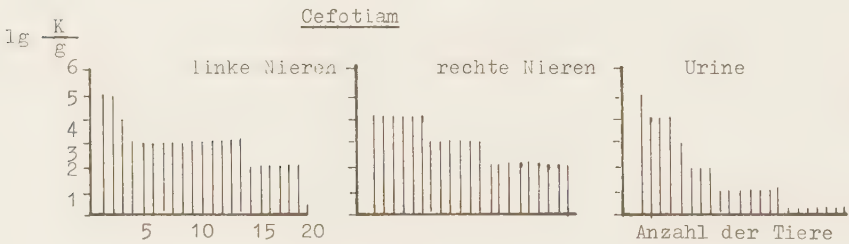
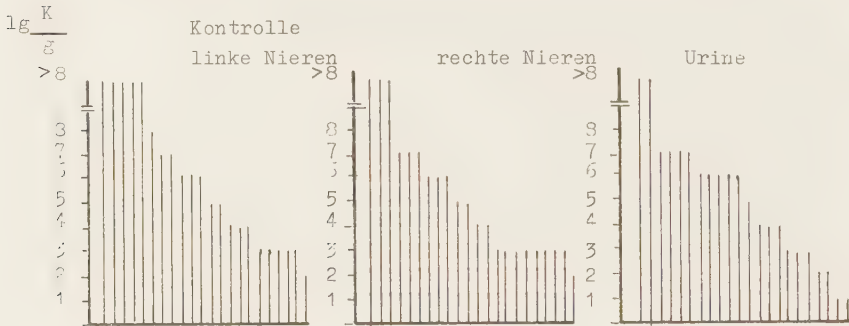
Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	$2,6 \times 10^3$	3×10^3	$3,8 \times 10^4$
2	3×10^2	$1,3 \times 10^3$	4×10^1
3	1×10^2	1×10^3	$3,2 \times 10^2$
4	1×10^4	2×10^3	$2,5 \times 10^2$
5	4×10^2	1×10^3	4×10^1
6	3×10^2	3×10^2	0
8	0	$1,8 \times 10^3$	$4,6 \times 10^2$
9	2×10^2	2×10^3	$3,2 \times 10^2$
10	2×10^2	4×10^2	1×10^1
11	$1,2 \times 10^3$	$4,3 \times 10^4$	$1,7 \times 10^2$
12	4×10^2	7×10^2	$1,3 \times 10^3$
13	3×10^2	$1,8 \times 10^3$	0
14	7×10^3	1×10^4	0
15	2×10^2	$1,5 \times 10^4$	8×10^4
16	6×10^5	2×10^3	6×10^4
17	2×10^3	$1,3 \times 10^3$	2×10^1
18	3×10^2	4×10^2	5×10^3
19	2×10^3	4×10^3	0
20	7×10^3	1×10^2	$1,6 \times 10^3$
21	1×10^2	3×10^2	0
22	4×10^2	0	0

Tabelle 4: E.coli-Keimzahlen der Cefotaximgruppe

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	1 x 10 ⁴	2 x 10 ³	2 x 10 ⁴
2	1 x 10 ³	1,2 x 10 ³	4,3 x 10 ²
3	1,5 x 10 ³	2,4 x 10 ⁴	1 x 10 ³
4	3 x 10 ²	7 x 10 ²	1 x 10 ¹
5	3 x 10 ³	2,8 x 10 ³	0
6	1 x 10 ²	0	2 x 10 ¹
7	3 x 10 ³	4 x 10 ⁴	1 x 10 ³
8	8 x 10 ²	8 x 10 ²	0
9	4 x 10 ³	5,6 x 10 ⁴	1 x 10 ³
10	1,7 x 10 ³	2 x 10 ²	0
11	4 x 10 ²	2,6 x 10 ³	1,8 x 10 ⁴
12	0	0	0
13	0	1 x 10 ²	0
14	2,4 x 10 ³	6 x 10 ³	2 x 10 ¹
15	4 x 10 ²	3 x 10 ²	0
16	7 x 10 ³	1 x 10 ³	6 x 10 ¹
17	2,6 x 10 ³	9 x 10 ²	1,6 x 10 ²
18	3,7 x 10 ³	2 x 10 ²	1,2 x 10 ²
19	3 x 10 ²	8 x 10 ²	0
20	4 x 10 ³	1,2 x 10 ³	1 x 10 ¹
21	0	0	0
22	8 x 10 ²	1,5 x 10 ³	0

Im folgenden werden die gefundenen Keimkonzentrationen zur Veranschaulichung in Säulendiagrammen wiedergegeben. Auf der Abszisse ist die Anzahl der Tiere abzulesen, während die Ordinate die Logarithmen der Keimzahlen pro Gramm bzw. ml angibt, wobei die Werte jeweils zu vollen Zehnerpotenzen auf- oder abgerundet wurden. 2 mm lange Säulen stellen die keimfreien Nieren bzw. Urine in den Abbildungen dar. Keimkonzentrationen von mehr als 10^8 wurden als 10^{10} dargestellt.

Abbildung 10: Säulendiagramme der Keimkonzentrationen

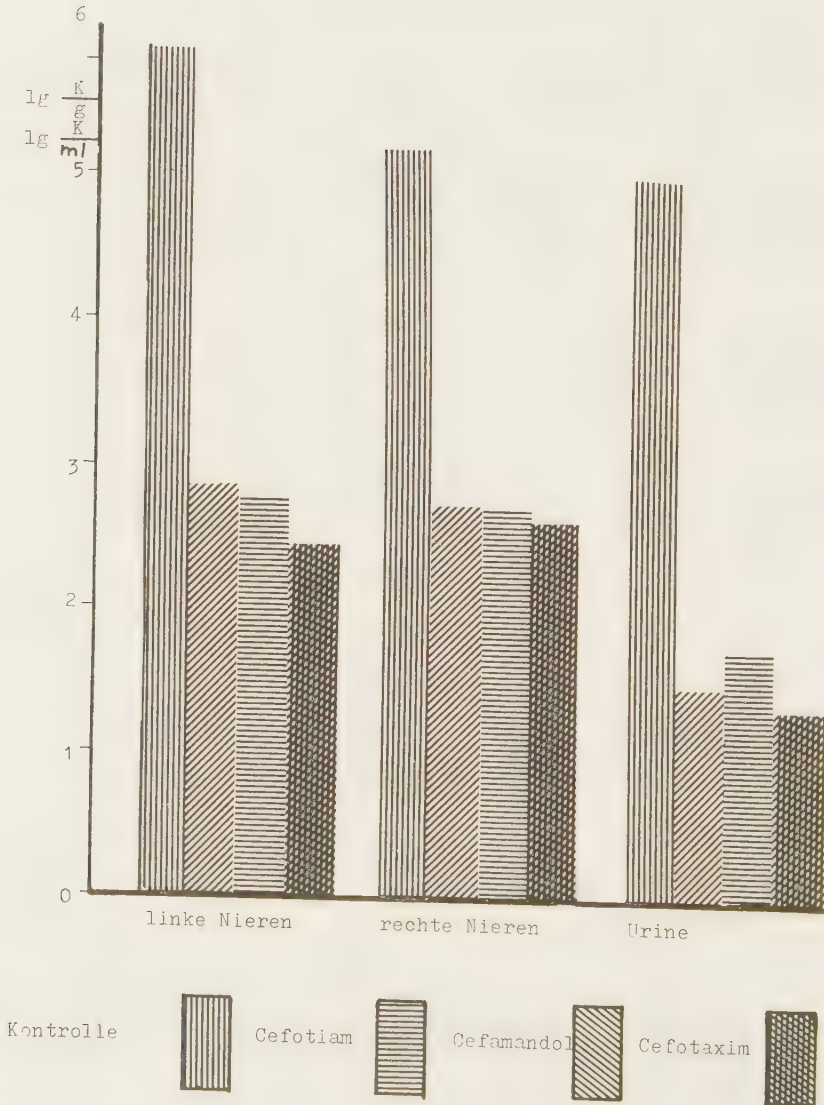


Zur weiteren Veranschaulichung der Ergebnisse ermittelte ich den geometrischen Mittelwert der Keimzahllogarithmen. Die Zahlen sind Tabelle 5 und dem folgenden Säulendiagramm (Abbildung 11) zu entnehmen.

Tabelle 5: Geometrische Mittelwerte der Keimkonzentrationen in Nierengewebe und Urin

	linke Nieren	rechte Nieren	Urine
	$\lg \frac{K}{g}$	$\lg \frac{K}{g}$	$\lg \frac{K}{ml}$
Kontrolle	5,86	5,14	5,0
Cefotiam	2,86	2,73	1,5
Cefamandol	2,54	2,73	1,77
Cefotaxim	2,45	2,63	1,32

Abbildung 11: Säulendiagramme der geometrischen Mittelwerte der Keimkonzentrationen in Nierengewebe und Urin



Die Abbildungen 12-14 zeigen den prozentualen Anteil jeweils gleichgroßer Keimkonzentrationen an der Gesamtzahl der Nieren- bzw. Urinproben einer Versuchsgruppe in Form von Histogrammen.

Die Abszissen geben die Keimzahl pro Gramm bzw. ml, die Ordinaten den prozentualen Anteil der betroffenen Nieren bzw. Urine an.

Abbildung 12: Histogramm für die prozentuale Verteilung verschiedener Keimzahlkonzentrationen in den linken Nieren der 4 Gruppen

Abbildung 13: Histogramm für die prozentuale Verteilung der verschiedenen Keimkonzentrationen in den rechten Nieren der 4 Gruppen

Abbildung 14: Histogramm für die prozentuale Verteilung der verschiedenen Keimkonzentrationen in den Urinen der 4 Gruppen

Abbildung 12: LINKE NIEREN

Anzahl der
Nieren

KONTROLLE

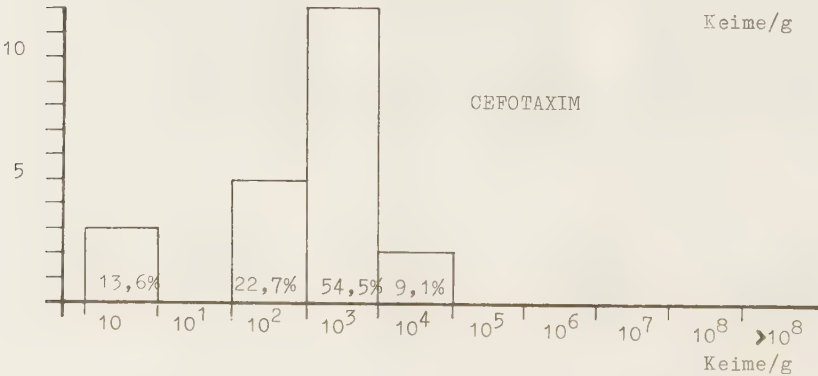
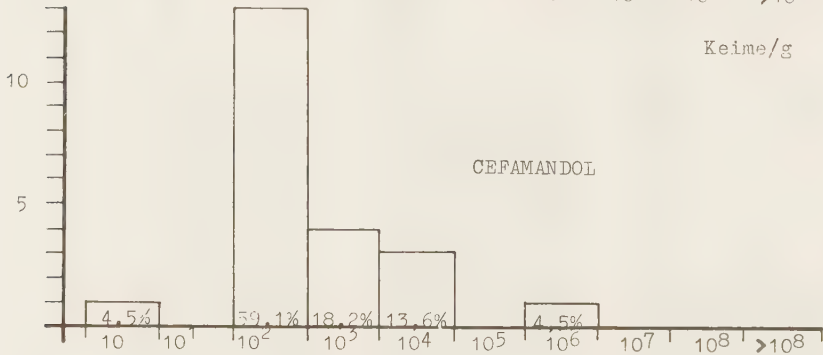
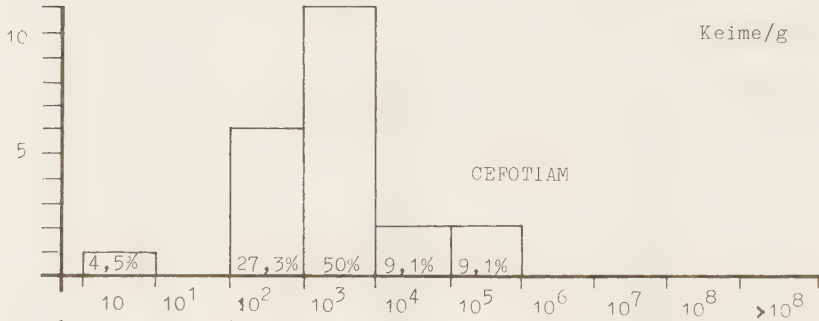
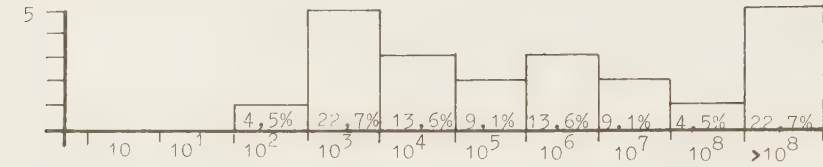


Abbildung 13: RECHTE NIEREN

Anzahl der
Nieren

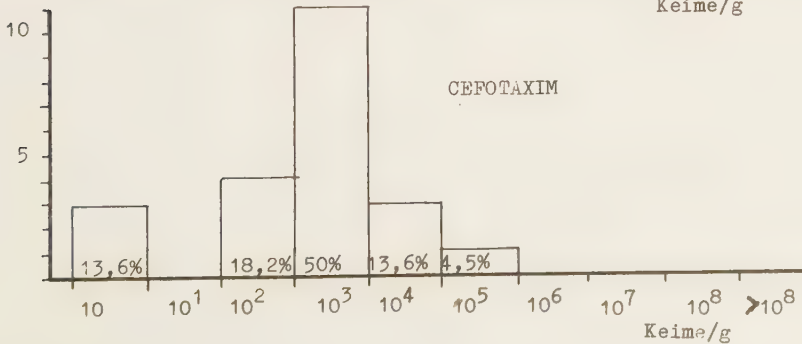
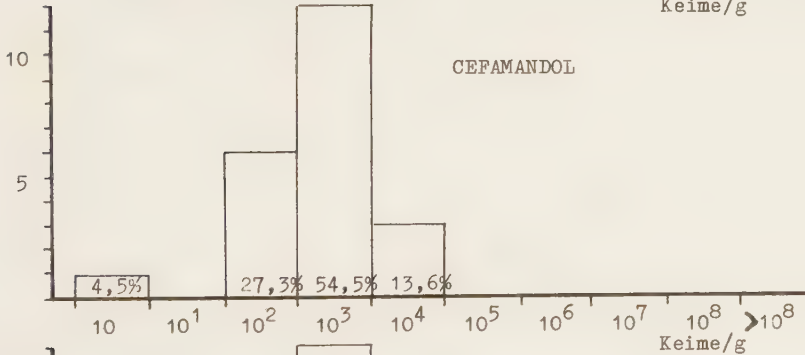
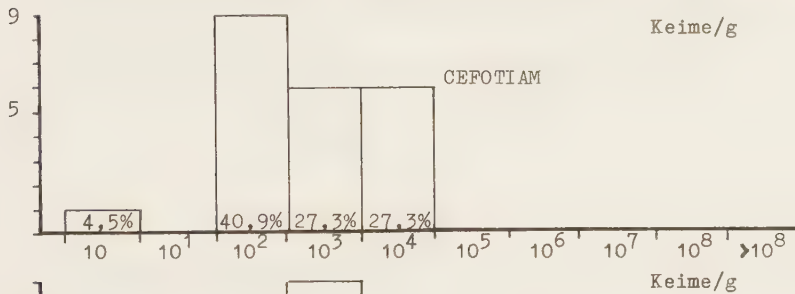
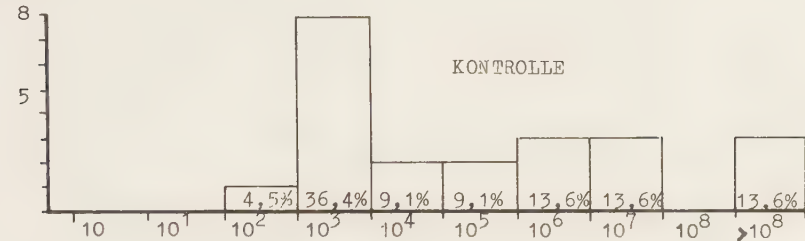
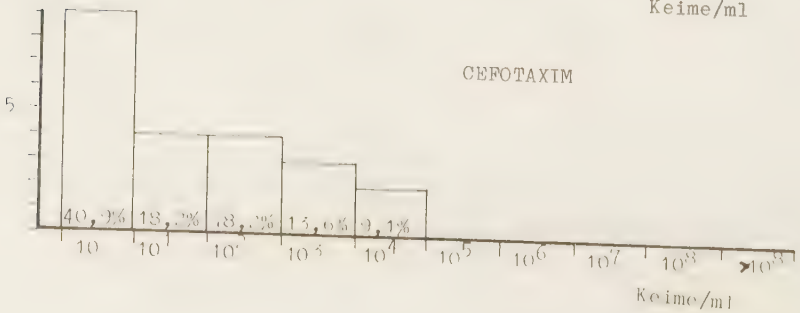
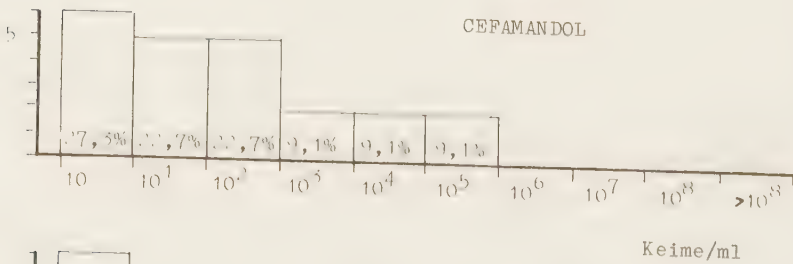
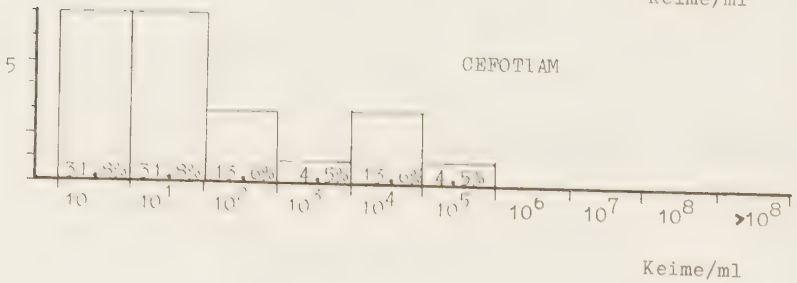
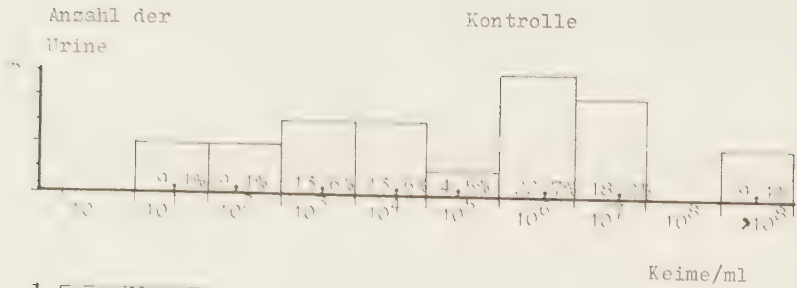


Abbildung 14:

URINE



In den Abbildungen 15 - 17 sind die Summenhäufigkeiten der E.coli Keimzahlbefunde abzulesen. Auf der Abszisse sind die Keimzahlen, auf der Ordinate der prozentuale Anteil der Versuchstiere aufgetragen.

Abbildung 15 : Summenhäufigkeit der Keimzahlen in den
linken Nieren aller 4 Versuchsgruppen

Abbildung 16 : Summenhäufigkeit der Keimzahlen in den
rechten Nieren aller 4 Versuchsgruppen

Abbildung 17 : Summenhäufigkeit der Keimzahlen in den
Urinen aller 4 Versuchsgruppen

Abbildung 15: LINKE NIEREN

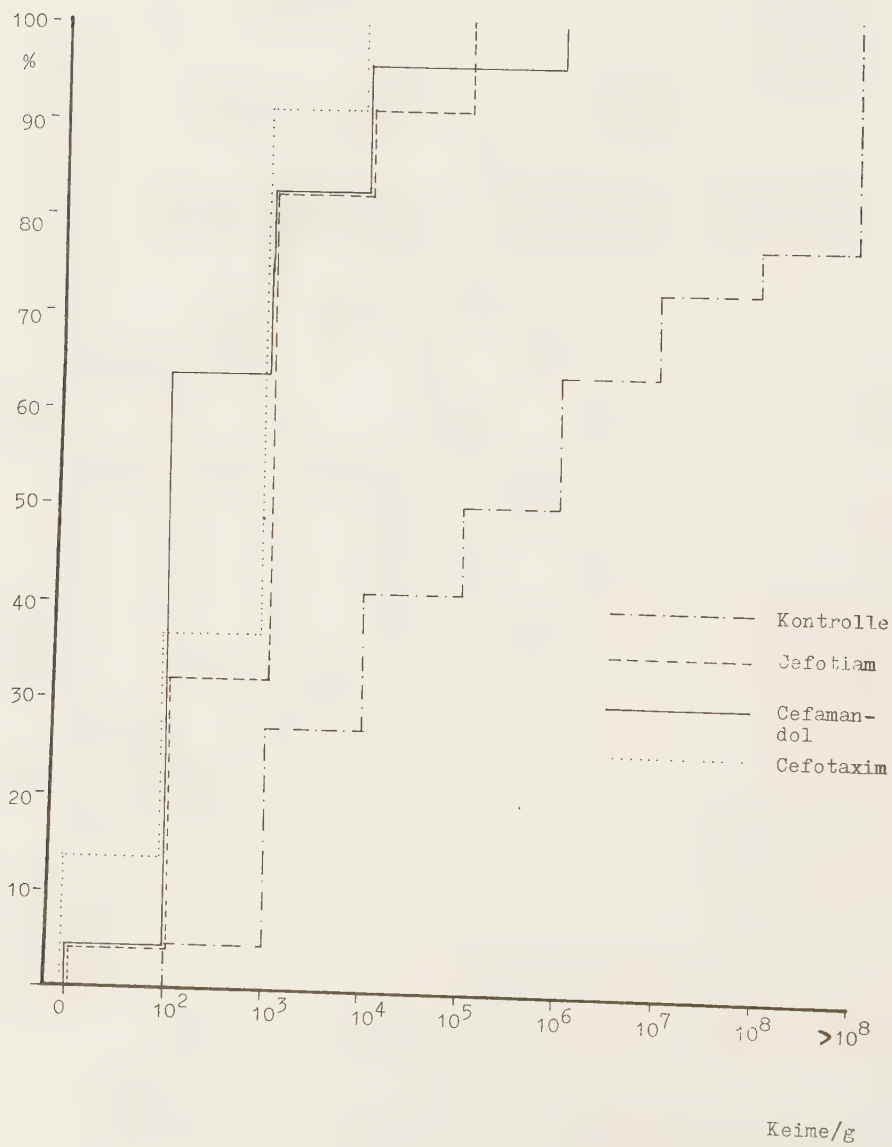


Abbildung 16: RECHTE NIEREN

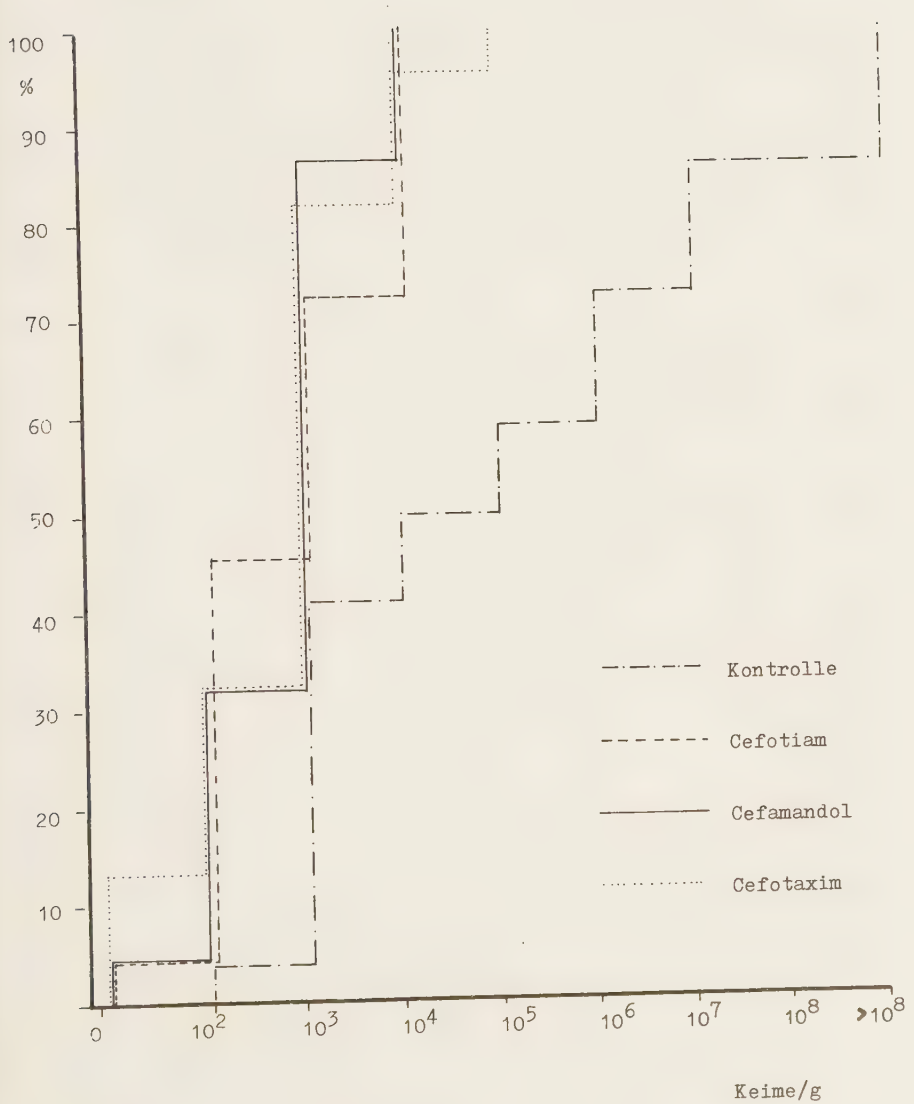
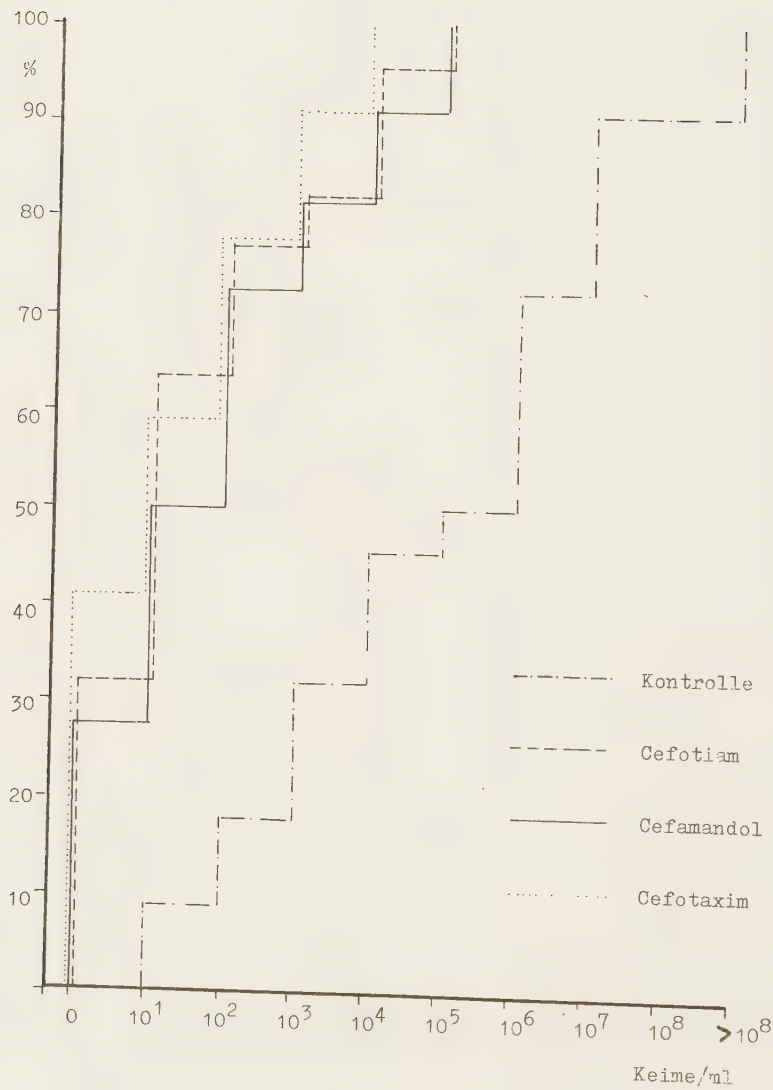


Abbildung 17: URINE



Signifikanzbestimmung

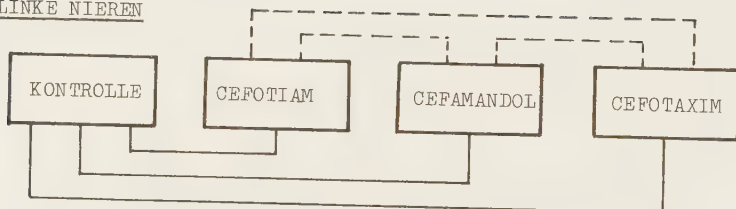
Die Unterschiede der Keimzahlbefunde wurden mittels Wilcoxon-Test auf ihre Signifikanz überprüft. Hierbei wurden jeweils gleiche Proben aller 4 Gruppen miteinander verglichen.

Üblicherweise wird das Signifikanzniveau für die vorliegende Art von Untersuchungen bei $\alpha = 0,05$ festgelegt. Kleinere Werte deuten auf eine ausgeprägte Signifikanz bzw. auf eine geringere Irrtumswahrscheinlichkeit hin. Zur Auswertung wurden die Documenta Geigy herangezogen.

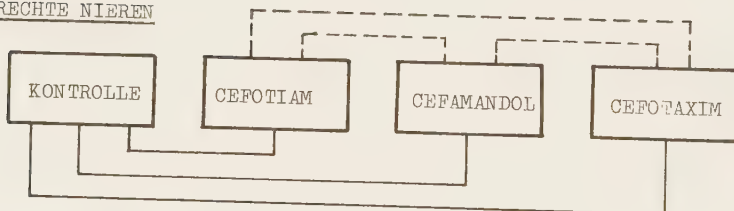
Abbildung 18: Ergebnisse der Signifikanzberechnungen nach dem Wilcoxon-Test

Abbildung 18:

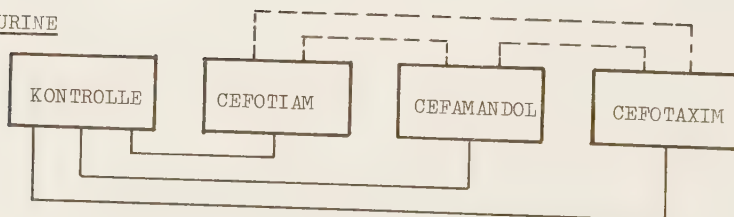
LINKE NIEREN



RECHTE NIEREN



URINE



————— signifikant ($\alpha = 0,002$)

- - - - - nicht signifikant

Diskussion:

Vor Einsatz von Medikamenten beim Menschen ist zu fordern, daß einerseits ihre Wirksamkeit und andererseits ihre Toxizität im Tierversuch überprüft wird. Bei solchen Versuchen ist natürlich zu beachten, daß auf Grund unterschiedlicher Pharmakokinetik und evtl. unterschiedlicher Empfindlichkeit der Tiere im Vergleich zum Menschen die Aussagekraft von Tierexperimenten relativiert werden muß.

So ist bei den vorliegenden Untersuchungen zu beachten, daß Cefotaxim von Ratten in deutlich stärkerem Maße metabolisiert wird als von Menschen.

Cefotiam wird in deutlich geringerem Maße an Rattenproteine gebunden als an Menschenproteine, wodurch die Serumhalbwertszeit sich verkürzt.

Die Ergebnisse der Keimzahluntersuchungen belegen die ausgeprägte antibakterielle Wirksamkeit aller 3 getesteten Antibiotika im Vergleich zur Kontrollgruppe bei der experimentellen Rattenpyelonephritis mit E.coli, was auf Grund der in vitro Untersuchungen schon zu vermuten war. Es fanden sich jedoch trotz deutlicher in vitro Unterschiede (MHK s.o.) zwischen den Antibiotika keine auffälligen Differenzen bei der Auswertung der Keimzahlen in den Nieren und Urin. Auch bei den geometrischen Mittelwerten fanden sich nur so geringe Abweichungen voneinander, daß ein Trend nicht abzuleiten ist.

Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß die therapeutische Dosis von 3×100 mg Cephalosporin pro kg Körpergewicht recht hoch gewählt wurde, so daß offensichtlich die wirksamen Serum-, Nierengewebs- und Urinkonzentrationen bei allen 3 Antibiotika bakterizide Bereiche erreichten.

Deshalb könnten weitere Untersuchungen mit geringeren Antibiotikadosierungen vielleicht Unterschiede zeigen. Das scheint um so wichtiger, da die Fa. Hoechst im Vergleich zu anderen Cephalosporinen sehr viel niedrigere Dosierungen von Cefotaxim empfiehlt.

Wie bereits makroskopisch zu vermuten, schlug die Vorschädigung der linken Niere bei der Keimzahlbestimmung der Kontrolltiere deutlich zu Fache. Es bestand zwar keine Signifikanz, die Werte lagen jedoch im geometrischen Mittelwert um fast eine Zehnerpotenz höher.

Die behandelten Tiere ließen solche Unterschiede nicht erkennen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß alle 3 Antibiotika bei einer therapeutischen Dosierung von 3×100 mg/kg Körpergewicht eine etwa gleich starke im Vergleich zur Kontrolle hochsignifikante keimreduzierende Wirkung haben.

Zusammenfassung:

Die antibakterielle keimreduzierende Wirksamkeit der Cephalosporinderivate Cefotiam, Cefamandol und Cefotaxim wurde anhand der experimentellen akuten E.coli Pyelonephritis entsprechend dem von PRAT. entwickelten Infektionsmodell untersucht. Insgesamt wurden 130 Albinoratten vom Stamm Wistar 46 operiert und infiziert. Je 28 Tiere wurden mit Cefotiam, Cefamandol und Cefotaxim in einer Dosierung von $3 \times 100 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht 3 Tage lang behandelt. 48 Ratten dienten als Kontrolle. Die überlebenden Ratten (je 22 pro Gruppe) wurden am 7. Tag nach Infektion getötet und seziiert. Die kulturelle bakteriologische Verarbeitung und Auswertung der Nieren und Urine schlossen sich an.

Alle 3 Antibiotika haben eine hochsignifikante keimreduzierende Wirkung in Bezug auf die Kontrollgruppe. Untereinander bestanden nach dem Wilcoxon-Test keine Unterschiede. Auch die geometrischen Mittelwerte der Keimzahlen ließen nennenswerte Differenzen nicht erkennen. Die Ergebnisse der bakteriologischen und statistischen Auswertung wurden in Diagrammen und Tabellen festgehalten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, D.
REICHART, B.
Feist, W.
Diffusion von Cefamandol in
das Herzmuskelgewebe
Infection 6 (1978) Suppl.2
245-246
2. APPEL, G.B.
NEU, H.C.
PARRY, M.F.
GOLDBERGER, M.J.
JACOB, G.B.
Pharmacokinetics of Cefaman-
dole in the Presence of Re-
nal Failure and in Patients
Undergoing Hemodialysis.
Antimicrobial Agents and
Chemotherapy,
Vol. 10 (1976) 623-625
3. BARZA, M.
MELETHIL, S.
BERGER, S.
ERNST, E.C.
Comparative Pharmacokinetics
of Cefamandole, Cephapirin,
and Cephalothin in Healthy
Subjects and Effect of Re-
peated Dosing
Antimicrobial Agents and
Chemotherapy, Vol. 10 (1976)
421-425
4. BEHLOHRADSY, B.H.
OLAUSSEN, A.
MARGET, W.
Behandlung von Neugeborenen-
infektionen mit Cefamandol
Infection 6 (1978) Suppl. 2
247-250
5. BERGAN, T.
WIK LARSEN, E.
BRODWALL, E.
Pharmacokinetics of a new Ce-
phalosporin, Cefotaxime (HR
756) in Patients with different
renal Functions.
International Symposium of
Cefotaxime Genf-Schweiz/März
27.-28.1980
Session 2-13 b

6. BERNING, B. Klinik der Pyelonephritis
Innere Medizin
In: Pyelonephritis Forschungs-
ergebnisse 1966
Hsg: Losse, H. und Kienitz, M.
Thieme Verlag,
Stuttgart 1967
7. BLEYL, U. Allgemeine Pathologie
Hsg: Springer Verlag Berlin,
Heidelberg, New York 1975
8. RODEY, G. In Vitro Studies of Cefaman-
WEAVER, S. dole,
Antimicrobial Agents and
Chemotherapy
Vol. 2 (1976) 452-457
9. BOHLE, A. Niere und ableitende Organe
In: Lehrbuch der allgemeinen
Pathologie
Hsg: Eder, M. und Gedigk, P.
Springer Verlag Berlin, Heidel-
berg, New York 1974
10. BRAVENY, I. Klinische Visite
Bildtafeln Thomae 109 (1980)
11. BROD, J. Infektionswege der Pyelone-
phritis
In: Pyelonephritis, Forschungs-
ergebnisse 1966,
Hsg: Losse, H. und Kienitz, M.
Thieme Verlag, Stuttgart 1967

12. CASELLAS, J.M. Cefotaxime in Urinary Tract
 GONZALES ORTIZ, R. Infections
 MATTEUCI, A. International Symposium
 FARINATI, A. on Cefotaxime
 IRIBARREN, M.A. Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
 Session 5-32 a
13. CHAMBERLAIN, J. Metabolism of Cefotaxime in
 DELL, D. Animals and Man
 FROMSON, J. International Symposium
 COOMBES, J.D. on Cefotaxime
 MAC DONALD, C. Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
 Mc EVAN, J. Session 2-13
14. CIBA-GEIGY Cefotiam, Experimental
 Evaluation of CGP 14 22/E
 (SCE 963) an injectable
 Cephalosporin Antibiotic
 July 1978
15. DAIKOS, G.K. Clinicelaboratory Evaluation
 KOSMIDIS, J. of Cefotaxime in a Hospital
 GIAMARELLOU, H. Setting with High Antibiotic
 DRANIDIS, B. Resistance Rates,
 STAHAKIS, CH. International Symposium of
 MANTOPOULOS, K. Cefotaxime
 Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
 Session 6-33
16. DASCHNER, F. Prioritäten in der Infek-
 tionsprophylaxe auf Intensiv-
 stationen
 Infection 6 (1978) Suppl. 2
 182-186

17. DASCHNER, F. Therapie chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Kindern
Internationales Symposium Wien 1978: Aktuelle Fragen zur Behandlung bakterieller Infektionen des Harntraktes
Hrsg: P. Porpaczy Kongressbericht
18. DEETJEN, P. Die renale Behandlung Antibakteriell wirksamer Substanzen.
Internationales Symposium Wien 1978: Aktuelle Fragen zur Behandlung bakterieller Infektionen des Harntraktes
Hrsg: P. Porpaczy Kongressbericht
19. DOERR, I. Pharmacology and Toxicology of Cefotaxim in Comparison to other Cephalosporins
KRAMER, M. International Symposium on Cefotaxim
SAKAGUCHI, T. Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
SCHOLTHOLT, J. Session 1-5
20. DOKUMENTA GEIGY Wissenschaftliche Tabellen
Thieme Verlag Stuttgart 1975
7. Auflage
21. EICKENBERG, H.U. Concentration and Protein Binding of Cephalosporins in Renal Interstitial Fluid, Soft-Tissue Interstitial Fluid, Urine and Serum
Infection 6 (1978) Suppl. 2
233-237

27. FUCHS, T. Internistische Aspekte zur Differentialtherapie und Chemoprophylaxe von Harnwegsinfektionen.
Internationales Symposium Wien 1978: Aktuelle Fragen zur Behandlung bakterieller Infektionen des Harntraktes.
Hrsg: P. Porpaczy Kongressbericht
28. GRANINGER, W. Mikrobiologische und klinische
BREYER, S. Erfahrungen mit Cefoxitin
PICHLER, H. Infection 7 (1979) Suppl. 1
99-102
29. GRIFFITH, R.S. Cefamandole: In Vitro and Clinical Pharmacokinetics
BLACK, H.R. Antimicrob. Ag. Chemoth.
BRIER, G.I. Vol. 10 (1976)
WOLNY, J.D. 814-823
30. GRIMM, H. Bakteriologischer in-vitro-Vergleich und Regressionsanalysen mit neuen Cephalosporinen
Infection 6 (1978) Suppl. 2
226-230
31. HAMILTON-MILLER, J.M.T. Cefotaxime a new cephaosporin
BRUMFITT, W. with exceptional broad-spectrum
REYNOLDS, A.V. activity in vitro
J. Antimicrob. Chemoth. 4
(1978)
437-444

32. HOECHST-GLAXO Claforen
Firmschrift der Firma
Hoechst A.G. Januar 1980
33. HÖFFLER, D. Harnspiegel versus Serum-
spiegel
Internationales Symposium Wien
1978: Aktuelle Fragen zur Be-
handlung bakterieller Infek-
tionen des Harntraktes.
Hrsg: P. Porpaczy, Kongress-
bericht
34. HÖFFLER, D. Cefamandol: Pharmakokinetik
MOECKE, D. bei normaler und eingeschränk-
SASSMANN, M. ter Nierenfunktion
Dtsch. med. Nachr. 103 (1978)
1334-1338
35. HOLZGREVE, H. Akute und chronische inter-
stitielle Nephritis
In: Klinische Pathophysiologie
Hrsg: Siegenthaler, W.
Thieme Verlag Stuttgart 1974
36. KARK, R.M. Sektion III, Untersuchungsme-
thoden
In: Netter, F.H.
The Ciba Collections of medi-
cal Illustrations
Kidneys, Urethters and Urinary
Bladder 1973 CIBY GEIGY Corp.
Ardsley N.Y.

37. KAWADA, Y.
SHIMIZU, Y.
NISHIURA, T.
Comparative Studies of Cefotaxime and Sulbencillin in Complicated Urinary Tract Infections.
International Symposium on Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 5-31
38. KIENITZ, M.
Antibakterielle Langzeittherapie von Harnwegsinfektionen des Kindes
Ergebnisse einer prospektiven 10 Jahresstudie
Internationales Symposium Wien 1978: Aktuelle Fragen zur Behandlung bakterieller Infektionen des Harntraktes
Hrsg: P. Porpaczy, Kongressbericht
39. KIMMELSTIEL, P.
Krankheiten der ableitenden Harnwege
In: Netter, F.H.
The Ciba Collections of medical Illustrations
Kidneys, Urethers and Urinary Bladder 1973 CIBA GEIGY Corp. Ardsley N.Y.
40. KINDLER, J.
HORSCH, S.
LIENEMANN, S.
PASSL, H.
MOECKE, D.
STILLE, W.
Antibakterielle Therapie mit Cefamandol im Intensivpflegebereich
Klinik Arzt 12 (1979)
869-877

41. KINDLER, J.
KUNZ, H.H.
PEITZ, R.
SIEBERTH, H.G.
Eliminationskinetik von Cefamandol bei Patienten mit dialysebedürftiger Niereninsuffizienz
Infection 6 (1978) Suppl. 2
238-241
42. KNOTHE, H.
Durch gramnegative Bakterien ausgelöste Infektionen
Der deutsche Arzt 7 (1978)
51-55
43. KNOTHE, H.
Eigenschaften der Chemotherapeutika und deren Einfluß auf die körpereigene Flora
Monatsschrift für Kinderheilkunde 125 (1977)
262-267
44. KNOTHE, H.
Mikrobiologische Grundlagen der Chemotherapie
In: Antibiotika, ein Leitfaden für Therapie in Klinik und Praxis
Hrsg: Rudolf Frey
Aescopus Verlag, 2. Auflage 1974
45. KNOTHE, H.
Mikrobiologische Überlegungen beim Einsatz von Antibiotika auf Intensivabteilungen
Infection 6 (1978) Suppl. 2
191-193

46. KRECKE, H.J. Nierenkrankheiten
In: Innere Medizin, Bd. 1
Hrsg: Schettler, G.
Georg Thieme Verlag Stuttgart
1972, 3. Auflage
47. KUMAMOTO, Y. Dose and Tern Response Study
of Cefotaxime im Complicated
UTI
International Symposium on
Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 5-29
48. KURTH, H.K. Die Lokalisation des Harnwegs-
JASKE, G. infektes und seine Beziehung
JAKOBI, G.H. zum Rezidiv und zur Reinfek-
tion
Infection 6 (1978) Suppl. 2
255-258
49. LANG, E. Antibiotika Therapie, Werk
Verlag Dr. Edmund Banaschewski,
München Gräfelfing 1975
50. LANGMAACK, H. Cefamandol mit und ohne Kombi-
MAURER, H. nation von Tobramycin bei
DASCHNER, F. lebensbedrohlichen Infektionen
Infection 6 (1978) Suppl. 2
261-265
51. LILLY, E. Mandokef
Firmaenschrift der Eli Lilly
GmbH, Lahn-Gießen 1978

52. LINZENMEIER, G. Zur In-vitro-Testung der
ROSENTHAL, E. neueren Cephalosporine
Infection 7 (1979) Suppl. 2
225-227
53. LODE, H. Neue Entwicklungen bei den
BARUCH, B. Cephalosporin-Antibiotika
KOEPE, P. Infection 6 (1978) Suppl. 2
LEHMANN-BRAUNS, S. 197-202
54. LOEW, H. Langzeittherapie der chroni-
schen Pyelonephritis
Kurse zur ärztlichen Fort-
bildung 24 (1974)
425-426
55. LOEW, H. Langzeitverläufe bei persi-
LISON, A. stierender Bakteriurie
SAMIZADEH, A. Internationales Symposium Wien
LOSSE, H. 1978: Aktuelle Fragen zur Be-
handlung bakterieller Infek-
tionen des Harntraktes
Hrsg: P. Porpaczy, Kongress-
bericht
56. LOEW, H. Die Mittelstrahlgewinnung für
WESSELS, G. die bakteriologische Diagnose
OBERWITTLER, W. als Routinemethode in der
ambulanten Praxis
Med. Welt 23 (1972)
1781-1785
57. LOSSE, H. Pyelonephritis
In: Therapie innere Krankheiten
Hrsg: Buchhorn, E., Jahrmärker,
H., Karl, H.J., Martini, O.A.,
Müller, W., Rieker, G., Schwiegl,
H., Siegenthaler, W., Stick, W.
Springer Verlag, Berlin 1974

58. LUDWIG, G. A comparison between cefotaxime
and both gentamycin and cefo-
xitin in urinary tract infec-
tion (observer-blind study)
International Symposium on
Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 5-30
59. MEYERS, B.R. Cefamandole: Antimicrobial
LENG, B. Activity In Vitro of a New
HIRSCHMANN, S.Z. Cephalosporin
Antimicrob. Ag. Chemoth. Vol. 8
(1975)
737-741
60. MEYERS, B.R. Pharmacological Studies with
RIENER, B. Cefamandole in Human Volunteers
YANCOVITZ, St. Antimicrob. Ag. Chemoth.
HIRSCHMANN, S.Z. Vol. 2 (1976)
140-144
61. MONDORF, A.W. Vergleichende Untersuchungen
MASKE, L zur Nierenverträglichkeit von
SCHERBERICH, J.E. Cephalosporinen und der Kombi-
STEFANESCU, T. nation Cefamandol/Tobramycin
SCHOEPPE, W. beim Menschen
Infection 6 (1978) Suppl. 2
242-244
62. MONDORF, A.W. Effects of Various Cephaospo-
STEFANESCU, T. rins on the Proximal Tubule
SCHERBERICH, J.E. of Human Kidney
SCHOEPPE, W. International Symposium on Ce-
fotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 8-48

63. NAUMANN, P. Fortschritte in der antibak-
 ROSIN, H. teriellen Chemotherapie
 Der Internist 19 (1978)
 664-671
64. NAUMANN, P. Neue Antibiotika-Eigenschaf-
 ROSIN, H. ten und Grundlagen ihrer An-
 wendung
 Internistische Welt 4 (1979)
 129-135
65. NEWSON, S.W.B. Cefotaxime for Urinary Tract
 MATTHEWS, J. Infections
 PEARCE, V.R. International Symposium on
 Cefotaxime
 Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
 Session 5-28
55. NOZAKI, Y. SCE-963, a New Potent Cepha-
 IMADA, A. losporin with High Affinity
 YONEDA, M. for Penicillin-Binding Proteins
 1 and 3 of Escherichia coli
 Antimicrobial Agents and Chemo-
 therapie Vol. 15 (1979)
 20-27
67. OTTEN, H. Antibiotika-Fiebel
 PLEMPEL, M. Thieme Verlag, Stuttgart 1975
 SIEGENTHALER, W. 4. Auflage
68. PAPADATOS, C.J. Cefotaxime in the treatment
 KAFETZIS, D.A. of severe pediatric infections.
 KANARIOS, J. International Symposium on
 Cefotaxime
 Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
 Session 7-43

69. PIOT, O.
VAN DYCK, E.
COLARET, J.
URSI, J.P.
In vitro Actitivity of Cefotaxime and Other Cephalosporines against Neisseria Gonorrhoeae
International Symposium on Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 8-45
70. PLAUE, R.
MÜLLER, O.
FABRICIUS, K.
BETHKE, R.O.
Untersuchungen über die Diffusionsrate von Cefamandol in verschiedene menschliche Gewebe
Arzneimittelforschung 28 (II) (1978)
2343-2349
71. PRAT, V.
Tierexperimentelle, klinische und therapeutische Erfahrungen über die Pyelonephritis
Medizinische Klinik 62 (1967)
1221-1226
72. PRAT, V.
KONICKOVA, L.
HATALA, M.
Experimentelle Therapie von Modellinfektionen der Harnwege.
In: Pyelonephritis
Hrsg: Losse, H., Kienitz, M.
Thieme Verlag Stuttgart 1966
73. PRAT, V.
LOSSE, H.
KONICKOVA, L.
RITZERFELD, W.
E.coli Pyelonephritis in the rat. Invest. Urol. 8 (1970)
311-318

74. PRAT, V.
KONICKOVA, L.
RITZERFELD, W.
LOSSE, H.
Zur Beurteilung bakteriologischer
Urin- und Nierenbefunde
bei experimenteller E.coli-
Pyelonephritis
Fortschritte der Medizin 86
(1968)
917-919
75. PRIMAVESI, C.
Bakteriologische Untersuchung
mit Cefotaxim, einem neuen
Cephalosporin
Med. Welt 30 (1979)
1407-1409
76. REGENSBURGER, D.
OELERT, H.
Antibiotic Prophylaxis for
Patients in cardiac Surgery
International Symposium on
Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 6-36
77. RICHMOND, M.H.
B-Lactamase Stability and
Envelope Penetration of the
Newer Cephalosporins
International Symposium on
Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 1-8
78. RITZE, E.
ANDRASSY, K.
ORTH, H.
TSCHÖPE, W.
Nierenkrankheiten
In: Innere Medizin, Bd. I
Hrsg: Schettler, G.
Georg Thieme Verlag Stuttgart
1976
79. RITZERFELD, W.
Zwei aktuelle Cephalosporin-
antibiotika im Tierversuch
Infection 6 (1978) Suppl. 2
231-232

80. RITZERFELD, W. Leitsymptom Harnwegsinfekt
bakteriolog. Aspekte
Diagnostik 10 (1977)
522-525
81. RITZERFELD, W. Vergleichende in vivo Studien
mit Cephalosporin- und Amino-
glycosid Antibiotika.
Vortrag auf der Arbeitstagung
der Arbeitsgemeinschaft
"Chronische Pyelonephritis"
der Sektion "Antibakterielle
Chemotherapie" der Paul-Ehr-
lich-Gesellschaft anlässlich
des internationalen Chemo-
therapiekongresses, Athen,
September 1973
82. RITZERFELD, W. Bakteriologische Harnbefunde
nach Prostataktomie.
In: Pyelonephritis III, Ex-
perimentelle, immunologische,
epidemische und klinische
Probleme.
Hrsg: Losse, H. und Kienitz, M.
Thieme Verlag Stuttgart 1972
83. RITZERFELD, W. Bakterielle Grundlagen der
antibakteriellen Chemotherapie
der Pyelonephritis.
Therapiewoche 24 (1974)
113-119

84. RITZERFELD, W. Cefaclor und seine keimreduzierende Wirkung bei der experimentellen akuten Pyelonephritis.
Münchener Medizinische Wochenzeitschrift 121 (1979)
245-246
85. RITZERFELD, W. Experimental Studies in vitro and in vivo on the Combination Premethoprim/Sulfamoxole Co-trifamole
Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 15
Academic Press Inc. (London)
86. RITZERFELD, W. Fosfomycin, Therapeutic Effectiveness in Rats With Experimental Pyelonephritis
BHATTACHERJEE, S. Drugs Exptl. Clin. Res. 5
 (2-3) (1979)
 339-341
87. SAEGER, H.D. Untersuchungen zu Exkretion von Cefamandol in menschlicher Galle
MÜLLER, O. Klinik Arzt 5 (1979)
FABRICIUS, K. 413-418
88. SARRE, H. Lehrbuch der Nierenkrankheiten.
 Thieme Verlag Stuttgart, 4.Aufl.
 1976

89. SARRE, H. Therapie der Harnwegsinfekte,
insbesondere der Pyelonephritis
Therapiewoche 21 (1971)
2088-2091
90. SCHAASAN, H.H. Die antibakterielle Effektivität von Cefamandol im Vergleich mit anderen Antibiotika
Infection 6 (1978) Suppl. 2
207-218
91. SCHRINNER, E. Antibacterial Activity of Cefotaxime and other newer Cephalosporins (in vitro and in vivo)
LIMBERT, M.
PENASSE, L.
LUTZ, A.
International Symposium on Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 1-6
92. SCHRÖR, K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie einiger Antibiotika
In: Antibiotika
Hrsg: Frey, R. Aesopus Verlag München 1974
93. SHAH, P.M. Klinische Erfahrungen mit Cefotaxim, einem neuen Cephalosporin-Derivat
HELM, E.B.
STILLE, W.
Medizinische-Welt 30 (1979)
298-301
94. SHAH, P.M. Management of severe systemic infections caused by multiple resistant organisms.
HELM, E.B.
STILLE, W.
International Symposium on Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 6-35

95. SIEBERTH, H.G. Erkrankungen der Niere
In: Lehrbuch der inneren Medizin
Hrsg: Gross, R. und Schölmerich, P.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1977, 5. Auflage
96. SIMON, C. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis
STILLE, W. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1979, 4. Auflage
97. SOSNA, J.P. Comparison of the in Vitro
MURRAY, P.R. Activities of HR 756 with
MEDOFF, G. Cephalothin, Cefoxitin, and
Cefamandole
Antimicrob. Ag. Chemoth. Vol. 14 (1978)
876-879
98. STILLE, W. Infektionsproblematik in der
Intensivstation
Infection 6 (1978) Suppl. 2
194-196
99. TANAYAMA, S. Metabolic Fate of SCE-963,
KONDO, T. A New Broad-Spectrum Cephalosporin, after Parenteral
KANAI, Y. Administration in Rats and
Dogs
The Journal of Antibiotics
Vol. XXXI (1978)
703-711

100. TANCREDE, C.H.
MARIEL, C.F.
CHAIGNEAU, H.M.
EVENO, J.A.
In vitro activity of Cefotaxime. Comparison with Cephalothin, Cefazolin, Cefamandol, Cefoxitin and Cefuroxime on 117 Strains of Enterobacteraceae
International Symposium on Cefotaxime
Genf-Schweiz/März 27.-28.1980
Session 1-6 a
101. TAUCHNITZ, C.
EZOLD, R.
In-Vitro-Untersuchungen zum Synergismus von Cefamandol/Tobramycin
Infection 6 (1978) Suppl. 2
223-225
102. THOMA, G.
DITMER, H.
Erfahrungen mit einer Hochdosierung von Cefamandol
Infection 6 (1978) Suppl. 2
259-260
103. TRUNINGER, B.
Hämaturie, Pyurie, Proteinurie und Störungen der Diurese.
In: Hegglin, R. "Differentialdiagnose innerer Krankheiten"
Hrsg: Sigenthaler, W.
Georg Thieme Verlag Stuttgart
1975, 13. Auflage
104. TSCHIRKOV, A.
EIGEL, P.
Infektionsprophylaxe mit Cefamandol
Wochenschrift für Klinik und Praxis 74 (1979)
672-674

105. TSUCHIYA, K.
KIDA, M.
KONDO, M.
ONO, H.
TAKEUCHI, M.
NISHI, T.
SCE-963, a New Broad-Spectrum
Cephalosporin: In vitro and
in vivo Antibacterial Activi-
ties
Antimicrobial Agents and Chemo-
therapy Vol. 14 (1978)
551-568
106. ULLMANN, U.
Profil der Mehrfachresistenz
bei Enterobacteriaceae hos-
pitalisierter Patienten
Infection 5 (1978) Suppl. 2
219-222
107. WIEDERMANN, B.
In-vitro-Beurteilungsparameter
von Beta-Lactamring-Antibioti-
ka.
Infection 5 (1978) Suppl. 2
203-206
108. WIESMANN, E.
Medizinische Mikrobiologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1978
4. Auflage

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.Ritzerfeld,
der mir **nicht** nur das Thema überließ, sondern auch
jederzeit bei der Durchführung der Arbeit mit för-
derndem Interesse zur Seite stand.

LEBENS LAUF

Am 10. Mai 1948 wurde ich, Jochen Wolfgang Diefenbach, in Wuppertal als Sohn des Verwaltungsschuldirektors Curt Diefenbach und seiner Ehefrau Inge, geborene Lüttgen, geboren.

1954 bis 1958 besuchte ich in Wuppertal die Volksschule Am Katernberg und in der Folgezeit das städtische neusprachliche Gymnasium in Langenberg/Rheinland, wo ich am 2. November 1966 das Abitur bestand. Am 14. November 1966 begann ich das Medizinstudium in der Universität zu Köln. Nach erfolgreich bestandener naturwissenschaftlicher Prüfung am 12. Oktober 1967 und ärztlicher Vorprüfung am 14. Oktober 1970 wechselte ich nach dem Wintersemester 1970/71 zur Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westfalen. Dort legte ich am 5. Dezember 1973 die ärztliche Prüfung ab. Am 3. Februar 1975 erhielt ich nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit die Approbation als Arzt und begann die Facharztweiterbildung im Städtischen Krankenhaus in Solingen. Seit Oktober 1978 arbeite ich im Katharinenhospital in Unna als Oberarzt. Mit Wirkung vom 11. Februar 1980 wurde mir die Anerkennung als Arzt für Innere Medizin erteilt.

Am 11. Januar 1974 heiratete ich die Ärztin Gabriele Terlinde. Am 12. April 1977 wurde unsere Tochter Sonja, am 15. Februar 1979 unser Sohn Jörg Michael und am 17. Mai 1980 unsere Tochter Sandra Christiane geboren. Jörg Michael starb am 4. Juli 1979.

